

Annales Pharmaceutiques Françaises



Volume 75, Issue 1,
Pages 1-88
(January 2017)

LEMONDEDESPHARMACIENS

LEMONDEDESPHARMACIENS

#LemondedesPharm

Annales Pharmaceutiques Françaises (2017) **75**, 1—2

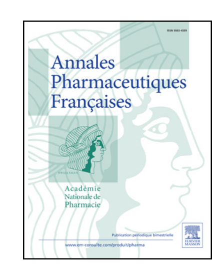


Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France



www.em-consulte.com



ÉDITORIAL

La vaccination antigrippale à l'officine



Flu vaccination by community pharmacists

Dans ce numéro vous trouverez deux articles de Nebout et al., relatifs à une expérience étrangère en termes de vaccination antigrippale par le pharmacien d'officine. Les *Annales* ont publié ces dernières années plusieurs articles sur ce sujet d'actualité, faisant ainsi écho aux préoccupations de notre Compagnie qui s'inquiète de longue date de la faible couverture vaccinale en France.

La création de l'expérimentation de la vaccination antigrippale en officine a été inscrite dans le projet de financement de la sécurité sociale 2017 [1]. Cette disposition est critiquée par certains sur des bases partisanes, idéologiques et de défense catégorielle, faisant ainsi fi de la réalité des nombreuses expériences très positives en ce domaine et de l'intérêt pour la santé publique d'augmenter la couverture vaccinale [2]. L'Institut national de veille sanitaire (InVS) a ainsi estimé que la surmortalité hivernale induite par l'épidémie de grippe de 2015 atteignait le chiffre désastreux de 18 300 personnes, très majoritairement âgées de plus de 65 ans [3].

Environ 75 % étaient des virus grippaux de type A dont 19 % de virus A(H1N1) pdm09, 55 % de virus A(H3N2), et 1 % de virus A non sous-typés. Les 25 % restant étaient des virus grippaux de type B. ainsi que la majorité des virus grippaux de type B ainsi que tous les virus grippaux A(H1N1) pm09 étaient analogues aux souches ayant permis la fabrication du vaccin et seulement un peu moins de la moitié des virus de type A(H3N2) étaient non couverts. En conséquence, une nette majorité des virus circulants était couverte par la vaccination, mettant ainsi à mal l'argument que le vaccin « était inutile ». Même si l'interprétation d'une surmortalité est souvent délicate, il semble donc évident que la sous-vaccination aura été un facteur aggravant.

Dans son bulletin épidémiologique grippe du 22 mai 2015, l'InVS constatait ainsi une « poursuite de la baisse de la couverture vaccinale des populations à risque avec 53 % de personnes à risque non vaccinées contre la grippe » alors qu'elle était de 51 % en 2014, soit −2 %. Cette démobilisation est multifactorielle avec cependant une perte de confiance du public et du corps médical, aggravée notamment par des polémiques injustifiées sur la sécurité de ce vaccin sans adjuvant et par la gestion très critiquée de l'épidémie H1N1 qui a sévit en France en 2009—2010 [4]. Le taux de couverture vaccinale français est ainsi bien inférieur à celui du Royaume-uni ou des Pays-Bas ou il atteint plus de 75 %.

Les deux articles complémentaires que nous publions simultanément dans ce numéro exposent très clairement les évidences en faveur de la vaccination en officine et les bénéfices que les patients et la santé publique peuvent tirer de ce nouveau service pharmaceutique. Ils apportent par une analyse rigoureusement argumentée des éléments précieux au débat. Ainsi, dans l'un de ces articles, il est indiqué que l'introduction dans un arrondissement londonien de la vaccination officinale a fait bondir le taux de couverture des

http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.12.002

personnes âgées de 59 % en 2005 à 76 % en 2008, soit un gain de près de 29 % ! [5]. Ce simple résultat est particulièrement frappant et indiscutable de par sa démonstrabilité.

Dans cette polémique sur la vaccination antigrippale à l'officine, notre Académie se doit, comme pour l'ensemble des thématiques qui nous préoccupent, et singulièrement pour celles qui font débat dans la société, de rappeler avec constance et force, aux autorités, aux acteurs de santé, comme au public, qu'il convient toujours de revenir à la science, aux faits, à ce que l'on peut nommer l' « evidence-based pharmacy ».

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] http://www.assemblee-nationale.fr/14/projets/pl4072.asp.
[2] Megerlin F [Rapport juin 2014] Expériences étrangères et transposabilité en France de la vaccination antigrippale par le pharmacien d'officine. Présaje; 2016.
[3] http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance/Archives/Bulletin-epidemiologique-grippe.-Point-au-22-mai-2015.
[4] de J, Kervasdoué. La peur est au-dessus de nos moyens, pour en finir avec le principe de précaution. Plon; 2011 http://www.pseudo-sciences.org/spip.php?article2043.
[5] Francis M, Hinchliffe A. Vaccination services through community pharmacy: a literature review. Wales: NHS; 2010.

Président de la 5e section, Rédacteur en chef
A. Astier
Service de pharmacie, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-deTassigny, 94000 Créteil, France

Adresse e-mail : prof.astier@gmail.com

Annales Pharmaceutiques Françaises (2017) 75, 3—8



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



GENERAL REVIEW

Benefits of pharmacist-led flu vaccination services in community pharmacy



Vaccination antigrippale par le pharmacien en officine : quel apport ?

C.L. Kirkdale[a], **G. Nebout**[b,*], **F. Megerlin**[c], **T. Thornley**[d]

[a] *Boots UK Ltd, Thane Road, Nottingham, UK*
[b] *Walgreens Boots Alliance, 2 The Heights, Brooklands Weybridge, Surrey KT13 0NY, UK*
[c] *University of Strasbourg — EUCOR, Académie nationale de Pharmacie, 75006 Paris, France*
[d] *University of Nottingham, Boots UK Ltd, Thane Road Nottingham, UK*

Received 6 July 2016; accepted 25 August 2016
Available online 4 October 2016

KEYWORDS
Benefit;
Community pharmacy;
Influenza;
Vaccination

Summary Seasonal influenza is a major cause of excess winter deaths and increased hospital admissions. There is a high level of economic burden associated with the infection. Although vaccination targets have been set to tackle this international issue, many countries struggle to reach these coverage targets for their at-risk populations using traditional delivery methods. Traditional providers include family doctors and nurses; however, pharmacist-led influenza vaccination has become a more commonly utilised aid to support vaccination targets. Community pharmacies are convenient and widely accessible and evaluations consistently demonstrate that patients are satisfied with pharmacist-led vaccinations. Allowing community pharmacists to administer influenza vaccination as an alternative option for delivery helps to increase the coverage rate of vaccination. In addition, commissioning community pharmacists to provide this service has been shown to contribute to achieving targets for those at-risk. Pharmacist-led influenza vaccination services can create value for payors and reduce pressure on health systems. This review aims to demonstrate the success of pharmacy-led influenza vaccinations, and the impact it has had in driving up immunisation rates within other countries. Experiences of countries such as England, Portugal and the United States provide evidence to demonstrate the benefit to both the patient and the health system.

* Corresponding author.
E-mail address: guillaume.nebout@wba.com (G. Nebout).

http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.08.005
0003-4509/

MOTS CLÉS
Grippe ;
Vaccination ;
Pharmacien ;
Officine ;
Résultats

Résumé La grippe saisonnière est une maladie aux complications parfois graves, source de drames humains et de coûts importants pour nos sociétés. De nombreux pays rencontrent des difficultés pour atteindre leurs objectifs de couverture vaccinale en la matière. Ces objectifs sont la protection des personnes vulnérables et l'enrayement des épidémies, par l'atteinte du seuil d'immunité de groupe en délai utile. Les acteurs traditionnels comprennent les médecins de famille et les infirmières, mais les parcours sont parfois complexes et ne répondent pas toujours, dans le temps et l'espace, aux besoins de populations non malades. Dans plusieurs pays, le pharmacien est devenu de ce fait une aide complémentaire pour atteindre ces objectifs de santé publique, les officines étant généralement proches des patients et accessibles à tous. Les enquêtes montrent que, dans les pays où elle est désormais pratiquée, les patients sont satisfaits de la vaccination antigrippale par le pharmacien formé à cette fin. Ce complément aux actuels parcours apparaît une source de satisfaction sociale, de complémentarité interprofessionnelle, et de valeur pour les payeurs. Cet article documente l'apport de la vaccination antigrippale par le pharmacien en Angleterre, au Portugal et aux États-Unis.

Introduction

Seasonal influenza (flu) is a common and costly problem across the world, with 5—10% of adults being infected globally each year [1]. The World Health Organisation (WHO) estimates that there are three to five million severe cases of flu worldwide each year, with higher levels of mortality in those over 65 years of age [2]. Effects range from patients requiring time off work (impacting work productivity) to hospitalisation and even death in complex cases. Seasonal flu is a major cause of excess winter deaths and increases hospital admissions during these periods. In England and Wales alone, an estimated 31,100 excess winter deaths were recorded for the 2012/13 season [3]. In unvaccinated 50—64 year olds, flu-like illness was found to be responsible for up to 39% of all illness-related work days lost and 49% of reduced on-the job productivity [4]. In France, doctor fees, medication and compensation for time off work alone cost €220 million for the 2012/13 flu season [5].

At-risk groups for flu include individuals who have an increased risk of contracting the disease, such as healthcare workers, and those who may develop severe or complicated disease. Such complications are more likely in elderly patients and those who have long-term conditions or underlying conditions, such as those with asthma, chronic heart or lung conditions, or who are immunocompromised. The EU Council have issued a target of 75% vaccination coverage in these groups which countries should try to achieve in order to improve the level of immunity in the population and protect the most vulnerable patients. In most countries, these targets are rarely met. For 2012/13 season in France, only 53.1% of the over 65 age group were vaccinated, and an even lower rate of coverage was achieved in those with chronic conditions (39.1%) [6]. However, if all at-risk patients in France, Germany, Italy, Spain and the United Kingdom (UK) were vaccinated, an estimated €1.59 billion could be saved from the reduction in hospitalisations and €39.45 million in reduced primary care visits [7]. If full implementation of EU vaccine targets could be achieved in all 27 EU countries, €190—226 million in flu-related costs could be saved annually [5]. Vaccination can also help to support the internationally recognised antimicrobial resistance agenda, as viral infections can increase the likelihood of bacterial secondary infection, which accounts for a substantial proportion of all antibiotic consumption [8]. Recent evidence suggests that antibiotic use decreases in association with increased uptake of available vaccines such as the flu vaccine, and therefore vaccination programmes should be considered as part of any antimicrobial stewardship programmes [9].

Some countries have managed to approach or reach the EU target, for example parts of the United Kingdom (UK) and the Netherlands [6] (Fig. 1). It has been recognised that additional providers, such as community pharmacy, have been supporting such work [10]. Indeed, in areas where flu vaccinations were commissioned through community pharmacies in England there was a higher uptake of flu vaccination among under 65's in at-risk groups than in four similar areas that did not commission the service [11]. Community pharmacies are ideally suited to help support flu vaccination as they are usually open for longer and often situated in more deprived areas and in medically underserved locations [12,13]. In addition, at-risk patients are likely to be on medication regimens that mean they access pharmacies regularly, providing an ideal opportunity for patients to receive their vaccination as part of a routine visit.

France has made steps towards improving the national vaccination programme. For example in 2012 the Haut conseil de la santé publique (HCSP) advocated simplifying the vaccination schedule and access to vaccination records; improving monitoring and evaluation; and promoting research. In 2008, changes were made to enable patients to receive subsequent vaccinations from a nurse without a prescription after they had received their first from their family doctor. With recent developments in France these changes appear to have lost momentum, so it is important to remember why continuing to strive towards the EU flu vaccination targets is still important and why pharmacy can support this agenda.

Community pharmacy-delivered flu vaccination is now seen as an integral part of the health system and recognised for its benefits in countries such as Canada, England,

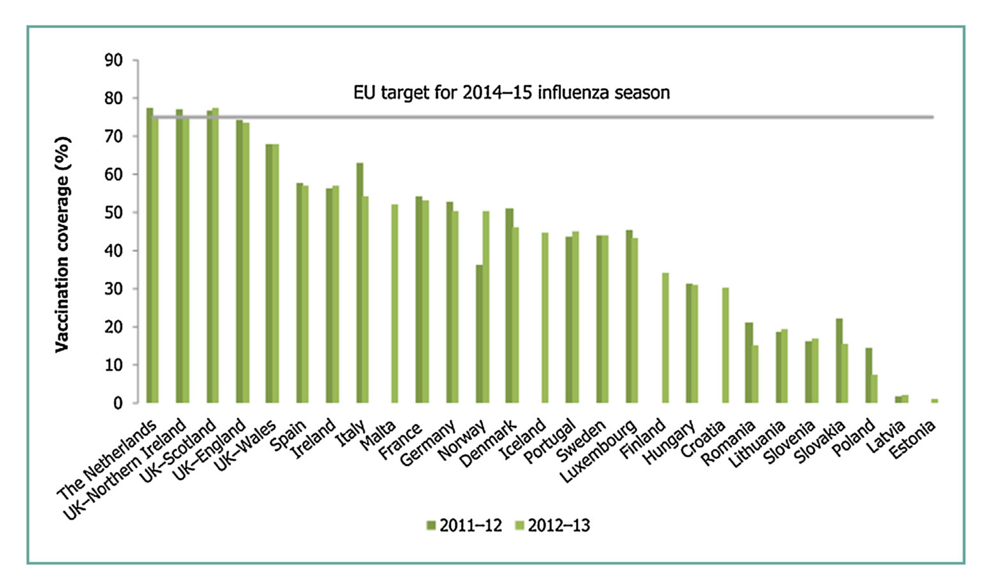


Figure 1. Seasonal flu vaccination coverage rates in older age groups for 24 EU member states, 2011/12 and 2012/13 flu seasons [6]. Source: National seasonal influenza vaccination survey, March 2014.
Taux de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière dans les groupes de patients les plus âgés pour 24 États membres de l'UE, saisons 2011/12 et 2012/13 [6].

Portugal and the United States (US). Such countries have trialled, and ultimately rolled out community pharmacy-delivered flu vaccination and as part of the process have monitored and evaluated uptake and reception. The evidence from the experience of these countries will be discussed to demonstrate the success of pharmacy-led flu vaccinations, and the impact community pharmacy can have as part of a multidisciplinary team to support flu vaccination coverage.

Community pharmacy as a provider for flu vaccination services

There are a number of examples across the world where community pharmacy has taken on the role of providing flu vaccinations. In the US, community pharmacy-provided flu vaccination was introduced in the mid-1990s in only a few states, but over the course of ten years has expanded to cover all 50 states, with more than 200,000 pharmacists having completed training to date [14—16]. The provision of flu vaccination in pharmacy in Portugal was brought in much more quickly, with roll-out of the first national pharmacy-provided programme in 2008 seeing 60% of pharmacies providing the service and more than 126,000 vaccinations provided in October alone. Of these patients 65% were aged 65 or over, demonstrating a high proportion of those, which accessed the service are in the at-risk categories [17]. Pharmacy provided flu vaccination services have also rapidly expanded in Canada, with the first service in Ontario completing more than 250,000 vaccinations by pharmacists in the 2012/13 season (more than doubling the government's initial target) and by 2014, vaccinating 764,000 Ontarians in pharmacy [18]. In addition, a survey of patients receiving a pharmacy-provided flu vaccination in Toronto found that 47% were classified as at-risk [18].

The overall contribution of pharmacy to influenza coverage was estimated to be 11—26% in the first season of the Portuguese vaccination programme, with pharmacy contributing to 4—11% of all flu vaccinations of the elderly [17]. Community pharmacy subsequently became the most popular provider of flu vaccination from the second year of the campaign [19]. Similarly, since it's inception in the US, community pharmacy-provided flu vaccination has contributed significantly to overall flu vaccination, with one study estimating that up to 30% of flu vaccinations were administered by community pharmacy in the 2004/05 season [20], although a more recent estimate of 18% for all pharmacy-based flu vaccination provision suggests a more conservative figure [21]. Flu vaccination services have grown more organically in England, often through locally commissioned services. One such service found that pharmacy has provided one in ten of all flu vaccinations and nearly three in ten of vaccinations for those under-65s with co-morbidities on the Isle of Wight [22] while another service across London found that 11% of all vaccination in the 65 years and older group were delivered through pharmacy [23]. Such services have been so successful that recently the National Health Service (NHS) commissioned them nationally to support flu vaccination coverage for the 2015/16 season, with over 11,000 pharmacies in England able to provide the service should they choose to.

Can community pharmacy enhance coverage rates?

It is important that community pharmacy is able to complement the provision of flu vaccination from traditional settings and contribute to coverage rates as part of a multidisciplinary healthcare team. When comparing coverage rates in the late 1990s in the US, vaccination rates for the elderly were significantly higher in states where pharmacists

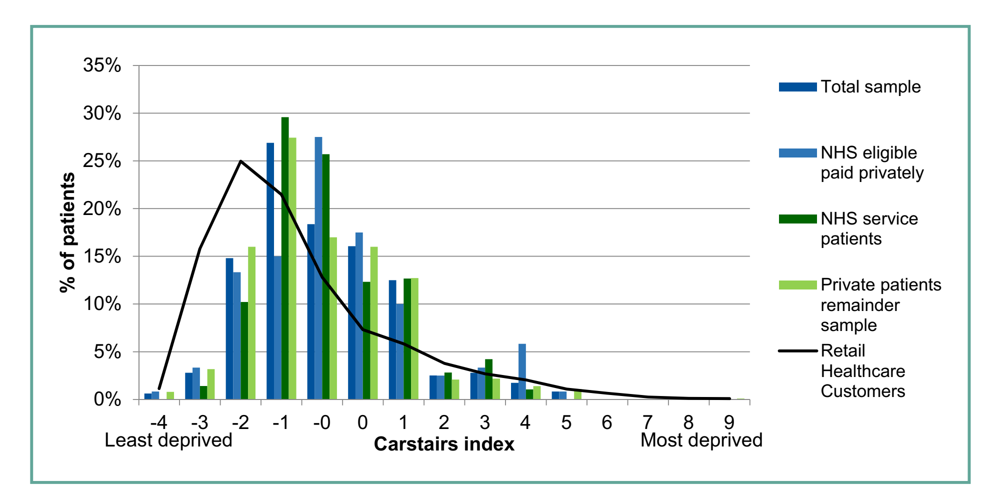


Figure 2. Patients from more deprived areas access pharmacist-led flu vaccination services. Patients from all demographic areas accessed both the NHS and private service within the large multiple pharmacy. Comparing this to the Carstairs profile of patients who normally visit a pharmacy shows that the service was accessed more by patients from deprived areas (survey data $n = 1432$) [30].

Accès des patients des zones plus défavorisées à la vaccination antigrippale administrée par le pharmacien. Les patients de toutes les zones démographiques ont accédé à la fois au service prise en charge soit par le NHS soit de manière privée au sein des grandes chaînes de pharmacies. En comparant ces résultats au profil Carstairs des patients visitant habituellement les pharmacies, on démontre que le service était utilisé plus largement par les patients des zones plus défavorisés (données de l'étude n = 1432) [30].

were able to provide flu vaccination than in states where this was not yet an option [24]. To support struggling family doctors a borough in London introduced a service through pharmacies which increased the uptake from 59% in 2005 prior to the service to 76% in 2008 for patients over 65 years and 67% for patients under 65 and at-risk [25]. Additionally, in areas where flu vaccinations were commissioned through community pharmacies in England there was a higher uptake of flu vaccination among under 65's in at-risk groups than in four other localities that did not commission the service [11].

Innovative methods have also been introduced, such as community pharmacy providing support of the Vote & Vax initiative brought in for the 2012 US elections. A large chain of pharmacies provided flu vaccination services in 287 polling locations, which coincided with the presidential election resulting in an increase in the rate of vaccination by 32.5% in Vote & Vax locations compared to standard locations [26].

Increasing access to patients at-risk

Patients can find it difficult to access healthcare from traditional providers (public health services, doctors and nurses) due to restricted opening hours. Pharmacies are often open longer hours than these traditional providers and analysis of more than six million vaccinations carried out in a large chain of pharmacies in the US demonstrated that over 30% of all vaccinations delivered in pharmacy were during the evening, on weekends and during holidays [27]. Many target patients also live in areas which are medically underserved (up to 43% in the US) [12]. A chain of pharmacies conducted a retrospective study, which demonstrated that their pharmacies served half of this population and that more than one-third of flu vaccinations were delivered in pharmacies located in these areas [12].

Community pharmacy is well-placed to provide flu vaccination services to those patients who may find it difficult to reach traditional healthcare professionals. Evaluations of existing services suggest that a proportion of patients vaccinated in pharmacy have not received flu vaccinations before, for example in the first season of the national Portuguese service, 13% of people who received their vaccination in pharmacy were first time recipients [28]. A study of over 8000 patients receiving pharmacy-provided flu vaccination in Yorkshire, England found that nearly one in five had not previously had the vaccine in the 2014/15 season [29] and in a Canadian survey of 1500 patients receiving pharmacy-based flu vaccination, this increased to one in four [18].

Health inequalities have become a concern for healthcare policy makers due to a recognition of their relationship with health outcomes. Due to their location and longer opening times, pharmacies are ideally placed to support this agenda in flu vaccination. A survey of over 1400 patients accessing flu vaccinations in a large pharmacy chain in England found that the service was accessed more by patients from deprived areas (Fig. 2) [30].

Patient experience of pharmacy-provided flu vaccination services

Achieving targets for vaccination coverage relies on vaccinating new patients, and if pharmacy is to support other healthcare professionals with this aim, patients must be satisfied with this route for vaccination. Evaluations of pharmacy-based flu vaccination services have reported very positive patient-perspectives and experiences of the service. Patients have consistently indicated that they are satisfied with pharmacists as vaccination providers with service evaluations ranging from 92% to 98% satisfaction [18,31,32]. A key indicator of whether patients approve of

a service is whether they would recommend it to others and whether they would return again. In the role-out of the Portuguese national flu vaccination programme, an evaluation found that 98% of patients vaccinated in pharmacy would recommend the service to others and that the same proportion would also return the following season [28]. In the Canadian service, 99% of patients would recommend that friends and family be vaccinated by a pharmacist [18].

Community pharmacy is able to provide a complementary service to that of other healthcare professionals for flu vaccinations. Up to 20% of patients would not have been vaccinated if pharmacies in the Isle of Wight had not provided the service [31] and written evidence produced by Novartis Vaccines and Diagnostics for the English Parliament claim that this could be up to 37%, based on their survey of 2700 patients [33].

A common reason stated for attending the pharmacy for a flu vaccination was that the patient was unable to get to their family doctor. In the Isle of Wight survey, 71% cited this as the reason [31] and in another English study of patients who chose to pay privately for a flu vaccination, even though they were eligible for receiving a free vaccination on the health service, 50% had chosen not to attend their family doctors practice [34]. Reasons for choosing pharmacy included accessibility, convenience and a preference for the pharmacy environment. Similar reasons were identified in the Portuguese evaluation, in which 99% of patients were satisfied with the opening hours and 98% with the waiting time [28]. In an evaluation of a Canadian service, a large proportion of participation in the pharmacy-based service was due to convenience [35], while every patient responding to a recent survey of patients attending a large chain of pharmacies in England, cited convenience or accessibility as the primary reason they chose to receive their flu vaccination in pharmacy [30].

Traditionally pharmacists have been associated with dispensing of medicines rather than provision of clinical services; however, this has not proven to be a barrier for patients trusting pharmacists to deliver their flu vaccination. In a Canadian study 86% of patients were very comfortable with being vaccinated by a pharmacist [18], while in a survey of 2502 American patients, more than 95% were satisfied with the advice and counselling provided; with the pharmacists knowledge; with their professionalism; and with their courtesy and helpfulness [32]. These results demonstrate that the vast majority of patients experiences with community pharmacy are positive and find it an accessible and convenient option, which they would recommend to others and use again themselves.

Conclusions

An ageing population and increasing number of patients with complex needs are becoming a problem for cash-strapped, under-resourced healthcare systems; necessitating changes to be made in how healthcare is delivered. In addition, governments require new methods of supporting traditional providers to deliver flu vaccination targets. Pharmacists are a highly skilled clinical profession who can be utilised to support other healthcare professionals in these times of rapid change and resource scarcity. Perhaps as a result of this, the role of pharmacy has been evolving in recent years. Pharmacists are now not only accepted providers of healthcare services, but sometimes preferred to traditional options. In the case of flu, community pharmacy has been shown to provide vaccinations for a sub-population of patients who would not otherwise have accessed it or had never been vaccinated before, thereby supplementing the coverage rate and supporting doctors and public health workers to meet the EU targets for vaccination [36,37].

Numerous international examples now exist of successful community pharmacy flu vaccination services being commissioned and provided to supplement other healthcare providers. Much of the data that has supported flu vaccination in pharmacy centres around delivery rates, general improvements in vaccination coverage rates, and patient experience, therefore there is a paucity of evidence surrounding the direct effects of pharmacy-delivered flu vaccination upon influenza-like-illness rates and morbidity and mortality. Such indicators could help develop our understanding and potentially lend further credence to the case for flu vaccination in community pharmacy, if they were available. However, community pharmacy's role in flu vaccination continues to grow with the extension of services due to recognition by payors of their cost-effectiveness and benefit to public health.

Disclosure of interest

CK and TT employees of company Boots UK Ltd.

GN employee of Walgreens Boots Alliance.

FM conducted an international comparative study supported by Walgreens Boots Alliance.

References

[1] World Health Organisation. Weekly epidemiological record. Vaccines against influenza WHO position paper — November 2012. Wkly Epidemiol Rec 2012;87:461—76.
[2] World Health Organisation. Influenza (seasonal) fact sheet 211. WHO; 2014 [Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en].
[3] Office for National Statistics. Excess winter mortality in England and Wales: 2012-13 (provisional) and 2011-12 (final); 2013 [Available from: http://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/excesswintermortalityinenglandandwales/2013-11-26].
[4] Nichol KL, D'Heilly SJ, Greenberg ME, Ehlinger E. Burden of influenza-like illness and effectiveness of influenza vaccination among working adults aged 50—64 years. Clin Infect Dis 2009;48(3):292—8.
[5] Preaud E, Durand L, Macabeo B, Farkas N, Sloesen B, Palache A, et al. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. BMC Public Health 2014;14:813.
[6] Mereckiene J. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe. Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU member states for the 2012—13 influenza season. Stockholm: ECDC; 2015 [January 2015. Report No].
[7] Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza

vaccination within the European Union 25 countries. Vaccine 2006;24(47—48):6812—22.

[8] Vaccines Europe. Role of vaccination in reducing antimicrobial resistance; 2013 [updated June 2013. Available from: http://www.vaccineseurope.eu/wp-content/uploads/2013/09/AMR-and-Vaccines-June-2013.pdf].

[9] Wilby KJ, Werry D. A review of the effect of immunization programs on antimicrobial utilization. Vaccine 2012;30(46):6509—14.

[10] Center for Disease Control and Prevention (CDC). Adult immunization programs in nontraditional settings: quality standards and guidance for program evaluation. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49(RR—1):1—14.

[11] Howard P. Antimicrobial stewardship in community pharmacy—what do commissioners need to know?; 2015 [Available from: http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/04/10-amr-brim-antimicrobial-stewardship-com-pharm.pdf].

[12] Murphy PA, Frazee SG, Cantlin JP, Cohen E, Rosan JR, Harshburger DE. Pharmacy provision of influenza vaccinations in medically underserved communities. J Am Pharm Assoc (2003) 2012;52(1):67—70.

[13] Todd A, Copeland A, Husband A, Kasim A, Bambra C. Access all areas? An area-level analysis of accessibility to general practice and community pharmacy services in England by urbanity and social deprivation. BMJ Open 2015;5(5):e007328.

[14] Bain KT, Cullison MA. Deficiencies in immunization education and training in pharmacy schools: a call to action. Am J Pharm Educ 2009;73(6):110.

[15] Rothholz MC. The role of community pharmacies/pharmacists in vaccine delivery in the United States. Advisory Committee for Ummunization Practice meeting; 2013.

[16] Traynor K. With Maine on board, pharmacists in all 50 states can vaccinate: H1N1 prompts emergency vaccination rules for pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66(21):1892 [4].

[17] Horta MR, Costa S, Mendes Z, Mendes T, Santos C. Immunization delivery: a new service provided in Portuguese pharmacies part 2: first nationwide influenza immunization campaign [poster]. In: 69th International Congress of International Pharmaceutical Federation (FIP). 2009.

[18] Papastergiou J, Folkins C, Li W, Zervas J. Community pharmacist-administered influenza immunization improves patient access to vaccination. Can Pharm J (Ott) 2014;147(6):359—65.

[19] INSA National Institute of Health. Report ECOS Influenza Season 2007/8, 2008/9, 2009/10, 2010/11, 2011/12 and 2012/13; 2010 [Available from: http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/PublicacoesRepositorio/Paginas/PublicacoesRepositorioINSA.aspx].

[20] Westrick SC, Watcharadamrongkun S, Mount JK, Breland ML. Community pharmacy involvement in vaccine distribution and administration. Vaccine 2009;27(21):2858—63.

[21] Center for Disease Control and Prevention (CDC), Kennedy ED, Santibanez TA, Bryan LN, Wortley PM, Euler GL, et al. Place of influenza vaccination among adults — United States, 2010—11 influenza season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60(23):781—5.

[22] Pinnacle Health Partnership LLP. Isle of Wight community pharmacy seasonal' flu vaccination. End of service evaluation report for the NHS service including cohort analysis and patient reported outcomes; 2011 [Available from: http://www.hampshirelpc.org.uk/webfm_send/3100].

[23] Ward L, Draper J. A review of the factors involved in older people's decision making with regard to influenza vaccination: a literature review. J Clin Nurs 2008;17(1):5—16.

[24] Steyer TE, Ragucci KR, Pearson WS, Mainous 3rd AG. The role of pharmacists in the delivery of influenza vaccinations. Vaccine 2004;22(8):1001—6.

[25] Francis M, Hinchliffe A. Vaccination services through community pharmacy: a literature review. NHS Wales; 2010.

[26] Fensterheim LE, Shenson D, Taitel MS, Cannon AE, Rubin J. Vote & vax and community pharmacies: Promoting election fay flu clinics. In: 141st Annual American Public Health Association (APHA) Meeting. 2013.

[27] Goad JA, Taitel MS, Fensterheim LE, Cannon AE. Vaccinations administered during off-clinic hours at a national community pharmacy: implications for increasing patient access and convenience. Ann Fam Med 2013;11(5):429—36.

[28] Horta MR, Costa S. Immunization delivery: a new service provided in Portuguese pharmacies part 3: patients satisfaction with the first pharmacy-based influenza immunization campaign. In: 69th International Congress of International Pharmaceutical Federation (FIP). 2009.

[29] Urban R, Community Pharmacy West Yorkshire (CPWY). West Yorkshire community pharmacy seasonal flu vaccination service. Service evaluation 1st October—31st January 2015; 2015 [Available from: http://www.cpwy.org/doc/890.pdf].

[30] Anderson C, Thornley T. Who uses pharmacy for flu vaccinations? Population profiling through a UK pharmacy chain. Int J Clin Pharm 2016;38(2):218—22.

[31] Pinnacle Health Partnership LLP. Seasonal influenza vaccination 2011/12. Isle of Wight community pharmacy end of service report; 2012 [Available from: http://archive.psnc.org.uk/services_db/docs/766/Seasonal_Flu_Community_Pharmacy_Service_Report_2011_v1_4.pdf].

[32] Taitel MS, Cohen E, Terranova B, Baloun L, Kirkham H, Duncan I, et al. Pharmacists as immunization providers: patient attitudes and perceptions. Pharmacy Times [Internet]; 2011 [Available from: http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/September2011/Pharmacists-as-Immunization-Providers-Patient-Attitudes-and-Perceptions].

[33] Novartis Vaccines and Diagnostics, HC 1048-III Health Committee. Written evidence from Novartis Vaccines and Diagnostics (PH 123); 2011 [Available from: http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201012/cmselect/cmhealth/1048/1048vw115.htm].

[34] Anderson C, Thornley T. ''It's easier in pharmacy'': why some patients prefer to pay for flu jabs rather than use the National Health Service. BMC Health Serv Res 2014;14:35.

[35] Marra F, Kaczorowski J, Gastonguay L, Marra CA, Lynd LD, Kendall P. Pharmacy-based Immunization in Rural Communities Strategy (PhICS): a community cluster-randomized trial. Can Pharm J (Ott) 2014;147(1):33—44.

[36] Kirkdale CL, Nebout G, Megerlin F, Thornley T. Benefits of pharmacist-led flu vaccination services in community pharmacy. Ann Pharm Fr 2016 http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.08.006.

[37] Megerlin F. Expériences étrangères et transposabilité; en France de la vaccination antigrippale par le pharmacien d'officine, Rapport juin 2014; La vaccination par le pharmacien: expériences internationales, Ann Pharm Fr (in process); La vaccination par le pharmacien: perspectives françaises, Ann Pharm Fr (in process).

Annales Pharmaceutiques Françaises (2017) **75**, 9—16

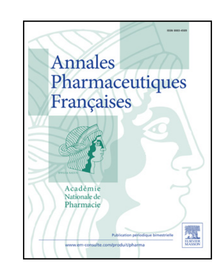


Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France



www.em-consulte.com



GENERAL REVIEW

Implementation of flu vaccination in community pharmacies: Understanding the barriers and enablers



Déploiement de la vaccination antigrippale en officine : partage d'expériences

C.L. Kirkdale[a], G. Nebout[b,*], M. Taitel[c], J. Rubin[c], I. Jacinto[d], R. Horta[d], F. Megerlin[e], T. Thornley[f]

[a] *Boots UK Ltd, Thane Road, Nottingham, UK*
[b] *Walgreens Boots Alliance, 2 The Heights, Brooklands Weybridge, Surrey KT13 0NY, UK*
[c] *Walgreen Co., Deerfield, Illinois, USA*
[d] *National Association of Pharmacies, Lisbon, Portugal*
[e] *University of Strasbourg — EUCOR, Académie nationale de Pharmacie, 75006 Paris, France*
[f] *University of Nottingham, Boots UK Ltd, Thane Road, Nottingham, Nottingham, UK*

Received 6 July 2016; accepted 25 August 2016
Available online 4 October 2016

KEYWORDS
Community pharmacist;
Implementation;
Influenza;
Vaccination

Summary Improving influenza vaccination coverage has been, and still remains a challenge internationally. There are now many examples where countries have pursued a pharmacist-led influenza vaccination service in order to enhance vaccination coverage of at-risk populations. England, Portugal and the United States are successful examples where their experience implementing this service can now be explored retrospectively and learnt from. This review aims to provide evidence to help overcome barriers to commissioning and implementation of such services in countries new to the experience. Implementation is influenced by differing regulatory frameworks underpinning the provision of pharmacist-led influenza vaccination, methods of remuneration, training, and operating procedures. Practical aspects such as the facilities required, how patient records are maintained and how patients and other healthcare professionals are engaged also have an impact. These examples illustrate how community pharmacists can be trained to deliver influenza vaccinations safely, and coupled with their accessibility and convenience, can provide a complementary service to that already provided by family doctors and nurses to deliver influenza vaccinations for the benefit of patients.

* Corresponding author.
E-mail address: guillaume.nebout@wba.com (G. Nebout).

http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.08.006
0003-4509/

MOTS CLÉS
Pharmacien ;
Officine ;
Déploiement ;
Grippe ;
Vaccination

Résumé Améliorer la protection contre la grippe saisonnière reste un défi international. Dans le but d'accroître la couverture vaccinale de leur population à risque, plusieurs pays ont déployé avec succès un service de vaccination antigrippale par le pharmacien. Les expériences concluantes de l'Angleterre, du Portugal et des États-Unis notamment, permettent d'étudier des modèles de déploiement de ce nouveau service en officine. Cet article vise à éclairer, de façon pratique, la mise en place de la vaccination par les pharmaciens d'officine et sa prise en charge par les systèmes de santé. Le déploiement de ce service est notamment déterminé par la réglementation, la formation, la rémunération, les procédures d'administration. Des aspects pratiques comme les installations nécessaires dans les pharmacies, la gestion des dossiers patients, la coordination avec les autres professionnels de santé ainsi que la communication auprès des patients ont aussi un impact fort. Ces exemples montrent comment les pharmaciens d'officine peuvent être formés pour administrer des vaccins contre la grippe en toute sécurité, et comment grâce à leur accessibilité et à leur proximité, ils peuvent fournir un service complémentaire à celui des médecins et des infirmières pour le bénéfice du patient et de la santé publique.

Introduction

Improving seasonal influenza (flu) vaccination coverage in at-risk populations is important because of the increased risk that this population has from the effects of flu infection. Flu infection of those in at-risk groups is associated with between a five- (diabetes) and 50-fold (immunosuppressed) increase in mortality rate, compared to non-at-risk individuals. In recognition of this, the European Union (EU) Council recommended a target of 75% vaccination coverage amongst the elderly (and to extend if possible to cover those with certain chronic conditions) which was adopted by the EU in 2009, with the aim of member countries meeting this target by the 2014/15 season. The majority of countries are currently struggling to meet this target, with only two of the EU member states achieving this in the elderly population in the 2012/13 season [parts of the United Kingdom (UK) and The Netherlands] [1]. This calls into question what other countries are doing to increase their vaccination rates, including the benefits of pharmacist-led flu vaccination services in community pharmacy [2] according to increasing international experiences [3].

Whilst legislation and healthcare systems across countries differ, there are still lessons that can be learnt about facilitators, enablers and barriers to change. This article aims to explore examples of these in other countries that have undergone this process. Countries have been chosen which have established community pharmacy-provided vaccination services and where information has been published on factors surrounding implementation and delivery. England, Portugal and the United States (US) will be the primary examples. Table 1 provides an overview of the number of pharmacies providing flu vaccinations in these Countries.

Vaccinations have traditionally been delivered by family doctors; however, since the 1990s community pharmacists have been increasingly utilised to provide additional vaccination services in countries such as Canada, Portugal, the UK and US [4]; and more recently in New Zealand, Switzerland and Australia [5—8]. Community pharmacies are ideally placed to provide additional capacity for flu vaccination services employing highly trained clinical professionals in an accessible environment [9]. They are often open longer than conventional working hours, patients do not require appointments (although can make them if preferred), and they have wide coverage including more deprived localities and in medically underserved locations [10,11]. Research shows that patients from more deprived backgrounds, who are often hard to target, access pharmacy for flu vaccination [10,12]. Community pharmacy has attracted those patients who have not been previously vaccinated by traditional providers (e.g. family doctors); a study in England found that not only were vaccination rates of the elderly (> 65 years of age) and at-risk populations improved with the introduction of flu vaccination through community pharmacy, but also in those who had been eligible previously for vaccination but had never received it [13]. In Canada, a pharmacy-based flu vaccination service was evaluated and found that 28% of those vaccinated would not have been without the service, and 21% of these were at-risk patients [14]. In the first season of instigation of the Portuguese campaign, 13% of those vaccinated in pharmacy had never had a flu vaccination before. These studies demonstrate that community pharmacy can provide a complementary service to that of medical providers, and thus support other healthcare professionals to improve overall vaccination rates and reach the EU 75% target.

Flu vaccination rates of the elderly in France have remained fairly static in the last decade, reaching 66% in 2010 [15] and dropping back down to approximately 53% in the 2012/13 season [1], providing evidence that France has not yet been able to reach the EU targets of vaccination coverage, a trend also mirrored in other European countries [16]. Evidence from other Countries demonstrates that community pharmacy could provide a solution to help reach these targets [10,13,14,17]; however, it is also important to understand and appreciate the barriers that are associated with expanding the role of pharmacists [18,19].

Table 1 Pharmacy coverage by country.
Couverture des pharmacies officinales par pays.

Country	Number of pharmacies	Number of pharmacies that provide flu vaccination
England	11,674[a] [42]	All pharmacies eligible (2015/16 season)
Portugal	Approximately 2900 [43]	> 2200 (2015)
United States	Approximately 60,000 [44]	> 30,000

[a] This figure includes online pharmacies.

Each country has had to develop a model to fit their different healthcare systems and populations, and often the pace of change has been slow, but this allows us to learn from their experiences. The methods of implementation and management of flu vaccination in community pharmacy vary widely, from large nationally commissioned, rapidly implemented programmes, to slow-growing, locally variable and privately-provided services. Nevertheless, there are a diversity of examples of methods to provide the seasonal flu vaccine through community pharmacy that a new healthcare provider need not start from first principles, but learn from the successes and barriers faced by others. The key areas that will be discussed are regulation, legal supply, delivery, training, engagement, payment and record keeping (Table 2).

Regulatory framework

The regulation of vaccination in community pharmacy differs by country and is a product of the local environment as outlined in Table 2.

An example where flu vaccination has been introduced rapidly in community pharmacy and at a national scale is Portugal. In 2007, new Portuguese legislation was introduced which allowed pharmacies to expand their services to new areas such as vaccination. This allowed the National Association of Pharmacies (ANF) to take the approach of simulating elements of the American model of pharmacy vaccination by arranging for their Programme Manager to be certified in Pharmacy-Based Immunization Delivery by the American Pharmacists' Association (APhA) in 2008. The ANF then

Table 2 The framework for the provision of flu vaccination in community pharmacy.
Cadres pour la délivrance de la vaccination antigrippale en pharmacie officinale.

Country	Legal supply through pharmacy	Payment[a]	Record keeping
England	Patient Group Direction (PGD) in community pharmacy or prescribing pharmacist	Two options: (1) paid for by National Health Service (NHS) for at-risk groups or (2) by private payment from patient	Numerous web-based software available (which also facilitate payment and communication to other healthcare professional) or paper-based data capture
Portugal	Prescription from doctor, vaccination delivered by community pharmacist	Government funded [Portuguese National Health Service (SNS)] with a level of co-payment for flu vaccine in pharmacies Since 2012, free vaccine and administration, without prescription, at public health services for ≥ 65 year olds	Initially based on paper records and spreadsheet but electronically since 2012
United States	State-specific prescribing arrangements such as written or verbal prescriptions, standing orders, protocols or collaborative agreements. Delivered by community pharmacists and pre-registration pharmacy students	Private and national health insurance (Medicare, Medicaid, ACA Health) or vouchers from public health or private insurance paid by employers	Electronic systems can be used to notify the patient's doctor of vaccine administration and state registries are reported to electronically to improve public health records

[a] Private health care is also an alternative option in most of these countries.

developed a complete training program, a specific intervention model and recommendations to support pharmacies and pharmacists in the provision of this service. The first nationwide pharmacy-based flu vaccination campaign was initiated in 2008/09. This represents a coordinated, central effort by a professional body to implement the campaign.

A country where flu vaccination has grown more organically is England. Since 2002, pharmacists have been able to provide flu vaccinations privately as prescribing pharmacists or through the use of a locally agreed Patient Group Direction (PGD). These are written instructions for the supply or administration of medicines without a prescription to groups of patients who may not be individually identified before presentation for treatment [20]. They require that representatives of a multidisciplinary team, senior doctor and senior pharmacists, authorise the PGD. To ascertain whether a pharmacist is suitably skilled to meet the needs of a PGD the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) has published and recommends the use of its competency framework [21] and the Centre for Pharmacy Postgraduate Education (CPPE) provides an endorsed declaration of ongoing competency [22]. Service level agreements (SLAs) are used between providers (community pharmacists) and commissioners (local NHS managers) and are contracts, which formally define what the patient will receive, along with the scope of the service, its quality and the responsibilities of those involved. An SLA for flu vaccination in pharmacy will stipulate the eligible populations, the period it is applicable to (i.e. the season), the payments, and requirements relating to confidentiality, equipment, consultation rooms, standard operating procedures and training.

Since 2009, pharmacists in all 50 States in the US have been authorised to provide flu vaccination services [23] using state-specific prescribing arrangements. These are similar to the PGD mechanism in England, with one or more of the following permissions required for licensing: a patient-specific prescription; a population-specific vaccine protocol or standing order issued by a private physician or public health official; a state-provided guidance that describes the scope and procedures for pharmacists administering the vaccine; and/or a collaborative practice agreement.

Payors

Payment for provision of flu vaccination can differ by type of healthcare system. In England, flu vaccination can be provided privately, where the patient pays the pharmacy directly or free to eligible patients, which are paid for by the NHS. Initially NHS flu vaccination has been provided at a local level, where local commissioning groups modify a national template SLA to commission the flu vaccine to boost vaccination coverage for at-risk patients in their jurisdictions. This approach allows agreements to be tailored to suit the locality; however, also leads to subtle variations in service model and specifications across the country. This can cause confusion for those who may work in multiple localities, and especially can be detrimental where eligibility criteria vary; services should aim to provide equal access to all to reduce the possibility of patients being lost to the system. Numerous evaluations of such services have demonstrated the value of providing flu vaccination in pharmacy [9,13,24], and due to the success of these services, NHS England has recently commissioned pharmacy-provided flu vaccination as a national service, meaning that all at-risk patients over 18 years of age in England can receive their flu vaccination in any pharmacy at the cost of the NHS. It was included in the NHS Contractual Framework for the 2015/16 season as an advanced service — it is not essential that a pharmacy provides the service, but they can should they wish to. The 2015/16 payments for the national NHS flu vaccination service in pharmacy was £9.14 per administered dose of vaccination as well as reimbursement of vaccine costs. This amount is in line with family doctor reimbursement rates in England.

Although there exists a private system in the US, preventative services are still supported under the Affordable Care Act, and many insurance plans now cover flu vaccination and compensation varies according to type of medical cover, e.g. Medicare, Medicaid, private insurance or self-paid [25].

Estimates of the economic effects of contracting the flu virus for employers are high: an American study found that flu was responsible for 100 million lost workdays in the 2010/11 season which equates to $7 billion in lost wages as two-thirds of the missed workdays were paid for in employer-sick pay [26]. Similarly, an estimated 7.6 million working days are lost per year in England due to flu like illness, costing the British economy £1.35 billion [27]. Community pharmacy can work with employers and health insurers to provide corporate flu vaccination services, thus helping to reduce absence from work and impact on productivity caused by illness. Many employers in England provide pre-paid vouchers for their employees to take to local pharmacies to exchange for vaccination services or utilise corporate flu schemes offered by pharmacies. Alternatively, employers can arrange for community pharmacists to attend the workplace for on-site vaccination.

Safety and training

Flu vaccinations are generally well tolerated and associated with low rates of adverse events; the incidence of anaphylaxis in any clinical setting ranges from 0.7—2 per 1,000,000 doses (reaction to inactivated and live attenuated vaccines respectively) [28]. Although there are few reports of incidence of side effects in pharmacy specifically, in the first season of instigation of flu vaccination in pharmacy in both Portugal (2008/09) and Ireland (2010/11), no incidences of anaphylaxis were recorded. In addition, countries usually implement a reporting system for monitoring purposes, such as the Yellow Card scheme in England, the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in the US and Portal RAM in Portugal [29—31]. Despite the low risk of serious adverse event, training for pharmacists still incorporates a robust element around safety.

In the US, APhA have developed the Pharmacy-Based Immunization Delivery Training module, which incorporates a 12-hour self-study module and an eight hour live seminar [32]. Hands-on assessment of intramuscular and subcutaneous injection technique are included and the training culminates in a final exam. This training is required for a pharmacist to meet federal (local) licensing requirements to provide the flu vaccination. The APhA training can be

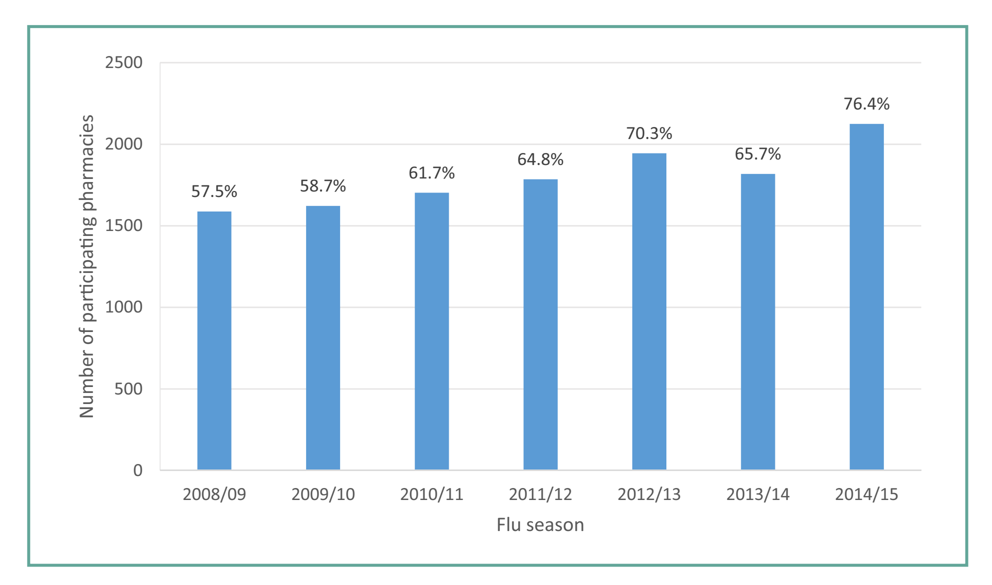


Figure 1. Number of pharmacies participating in vaccination delivery from the 2008/9—2014/15 flu seasons, with the proportion of all pharmacies in Portugal given as a percentage above each bar (data adapted from [34]).
Nombre de pharmacies participant à la délivrance de la vaccination antigrippale pour les saisons 2008/9 à 2014/15 avec au-dessus de chaque barre la proportion par rapport au nombre total de pharmacies au Portugal exprimée en pourcentage (données adaptées de [34]).

provided by other organisations under a license agreement and this allows the training to be recognised across all states, removing the need for retraining when moving states. A nationally recognised, accredited training scheme provides the benefit of allowing pharmacists to move to other regions and still have their training recognised. The APhA training module has also been adopted in the Portuguese model and includes vaccine administration skills as well as addressing safety with sections on anaphylaxis and cardiac life support. Based on this module a large-scale, nationwide training programme was rolled out in 2008 over a three month period. Through using this standardised approach and rolling out training in a short space of time, 1273 Portuguese pharmacists (48% of pharmacies) across the country completed the training in the first 12-week initiation period [33]. Furthermore, since the programme's instigation, the number of pharmacies providing flu vaccination has steadily grown (Fig. 1) [34]. The ANF are now responsible for the organisation and implementation of the training programme, development of a life support kit, evaluation of immunisation key indicators, on-call support to pharmacies and development of electronic learning recertification courses. These recertification courses comply with recent guidelines published by the Portuguese Pharmaceutical Society and recertification must be completed every five years [35].

Pharmacists in England must be able to demonstrate they meet the training requirements specified in their SLA, usually: background knowledge of immunology and vaccination; injection technique; recognition of anaphylaxis; basic life support training (including administration of adrenaline in emergency circumstances) and response to fainting, seizures and anaphylactic incidents; and the legislative framework in relation to PGDs. The NHS is not responsible for providing the training, so pharmacies often use third party providers of accredited training for efficient and consistent training of staff. Any training must adhere to the 2005 or 2012 National minimum standards for immunisation training (of healthcare support workers) issued by Public Health England, and SLAs often state that competency must be maintained by ongoing service delivery and yearly updating of skills. Training usually takes the form of a face to face session including consultation skills, vaccination techniques, anaphylaxis and safety considerations (which can be combined with preparation for other pharmacy services), followed by a clinically based shorter module specifically focused on flu. The second section can form the basis of the yearly updates of skills, and commonly is in the form of an electronic learning module — making it accessible, simple and quick to fulfil ongoing training requirements. Pharmacists are able to self-declare their competency, however the pharmacy owner superintendent is responsible for ensuring correct competencies are maintained and provide a named superintendent pharmacist to have overall responsibility for the service. Most SLAs also require healthcare professionals to have access to the Department of Health's Immunisation against infectious diseases handbook [20] and all updates of national vaccination policy to ensure procedures are kept up to date.

Process

In England and the US, patients are able to go straight to a pharmacy to receive their flu vaccination without visiting their family doctor. In England, vaccines are often administered in consultation rooms, and patients are then required to wait in the pharmacy for a further five minutes to ensure that if an adverse event occurs a healthcare professional is available. In the US, this is not a requirement; in fact patients can receive their vaccination in a 'drive-through' setting where they are vaccinated in their car. In Portugal, patients are usually required to have a prescription for the vaccination administered from their family doctor

which they then take to their pharmacy where they can have it dispensed and administered. Nurses are also able to administer vaccinations in pharmacy and were introduced to support the implementation of the flu programme in Portugal; however, consistently over 92% of vaccinations have been delivered within pharmacies since 2008/09 [17], with 94% in 2011/12 [36]. Any American pharmacist that meets state licensing and training requirements can qualify to have payment made for providing a flu vaccination service under federal law. All 50 states now allow this, and in addition, some states in the US and Canada also allow trained student pharmacists to administer the vaccine under supervision [37]. Indeed, successful use of pharmacy students in public health initiatives to improve vaccination uptake have been demonstrated in both these countries. In England, student pharmacists do not currently have this option. The structure of pharmacy training may change to facilitate this in the future given the calls that have been made for pharmacy schools to include vaccination training and education as part of their core curriculum, which is already the case for the MPharm degree in Ireland [38].

Facilities

There are also regulations that cover the premises in which the flu vaccination is stored and administered; for example, English regulations state that refrigeration facilities are necessary to maintain vaccines at a temperature of +2 °C to +8 °C [20], and designated private areas, such as consultation rooms, are often stipulated in SLAs or equivalents for administration of the vaccine in England and required in Portugal. In the US the Food and Drug Administration labelling regulations as well as the Center for Disease Control guidelines must be followed to maintain safe vaccine handling and storage. These regulations ensure that the efficacy and safety of the vaccine is maintained and that the vaccine is administered in a suitable healthcare setting.

Record keeping

It is important that once a patient has received their flu vaccination pharmacy works with other healthcare professionals to ensure continuity of care by updating patient's medical records. In England, pharmacists do not currently have electronic access to directly update patient records and therefore have to notify the patient's doctor. Web-based systems can automatically generate notifications that are emailed to the doctor's surgery and are often used as a more efficient method than posting a notification. There are a number of available software systems and many provide additional benefits including record keeping, service management and financial tracking — which interfaces with the commissioners systems to allow payment allocation. Additionally, these provide a source of data for monitoring and evaluation of the service, both for the pharmacy contractor and the commissioner, which is important in demonstrating the benefits of the service and monitoring public health. In Portugal, vaccination seasons are evaluated to assess the contribution of pharmacy to vaccination coverage. Initially, a paper-based approach was used; however, since 2012 pharmacy specific software has been used to report data. The anonymised data is transferred to the Centre for Health Evaluation & Research (Cefar), a contract research organization of the ANF, who are responsible for performing the evaluation each year. In the US, there are also electronic systems the pharmacists can use to notify the patient's doctor, and public health monitoring is further maintained by notifying the state immunization registry. In other countries, Patient Health Records or online files are developed for data sharing between health providers, according to local ecosystem [3].

Engagement/recruitment of patients

In order to increase the vaccination coverage rate for a population, awareness of the service in pharmacy must be promoted within that population. A cluster-randomised trial in Canada evaluating better ways to deliver community pharmacy vaccination highlighted that multiple strategies are required to improve vaccination rates including named invitation letters to target patients, access to public promotion, weekly flu vaccination clinics within the pharmacies, and dedicated pharmacists or nurses [39]. This highlights the importance of pursuing multifaceted approach to encourage patients to come to pharmacy for their flu vaccination. Community pharmacies are already recognised for their convenient locations with more accessible opening times than traditional primary healthcare providers, and these have been identified as reasons for patients choosing to attend pharmacy rather than their family doctor for their flu vaccination [9]. Patients have consistently indicated that they are satisfied with pharmacists as vaccination providers with service evaluations ranging from 97% to 99% satisfaction [13,40,41].

Extensive awareness of the service in the population and strong engagement of pharmacists are among the most important drivers of success of pharmacist-led flu vaccinations. Marketing of the service commonly includes the use of posters and leaflets in pharmacy, online advertising, post and emails to patients. The Portuguese public awareness campaign utilised television and radio advertising, while English SLAs often stipulate a proactive approach to offering the vaccine using targeted health campaigns. What seems to be key is that pharmacy staff are engaged in this process and are willing and able to speak to patients to inform them of their risk and the opportunities for vaccination. Staff can be encouraged to utilise pharmacy information to identify pregnancy through exemption category, respiratory diseases through prescription items and carer status when collecting prescriptions for others. A perceived barrier to raising sufficient awareness can be in the contracting agreement, whereby limitations are placed on the level of marketing by the commissioners, or different stipulations are in place across various locations causing confusion to service providers and patients across the local borders. In addition, it is crucial that pharmacy staff engage with other local healthcare providers to help raise awareness and understanding of the complementary role pharmacy can play; this can improve referral between healthcare professionals or providers and improve overall awareness of patients of, and access to, flu vaccinations. Ultimately, the level to which the pharmacists are engaged relies on a good

foundation of training and education, practical support for the implementation of the service, and professional engagement.

Conclusion

With increasing constraints on public health budgets, and at-risk groups growing larger with the ageing and ailing population, prevention is becoming the focus of healthcare. This makes meeting the EU recommended targets of flu vaccination a necessity in the current climate. Community pharmacy as a profession is travelling a complex journey, beginning as a profession concerned with dispensing medicines, and evolving into one, which can make full use of its clinically trained staff with the delivery of vaccination and other services. In many cases this has not been a quick process, as vaccination by pharmacists was first instigated two decades ago, but it has only been more recently that they have become nationally recognised core providers of these services. The experiences of these countries provide valuable insights into how a successful pharmacy vaccination program can be instigated [2,3].

The various examples across the world have demonstrated that flu vaccination in community pharmacy is feasible, and indeed successful. The Portuguese programme illustrates that robust training systems can be used to rapidly and simply supplement the professional education of pharmacists to safely deliver flu vaccinations. This new development has been accepted by patients, who are satisfied with receiving their vaccination in community pharmacy, and find them accessible and convenient alternative locations of healthcare provision. Patients from more deprived backgrounds, who are often more difficult to target, have also been shown to get their flu vaccination in pharmacy, therefore supporting public health agendas to reduce health inequalities. Although multiple strategies are required to implement such a service in community pharmacy, including training, marketing, stakeholder engagement and regulatory frameworks, community pharmacy can ultimately work alongside doctors and nurses to boost the coverage of the target populations and improve patient health.

Disclosure of interest

CK and TT are employees of company Boots UK Ltd.

GN is an employee of Walgreens Boots Alliance.

MT and RJ are employees of Walgreen Co.

IJ and RH are employees of the National Association of Pharmacies, Lisbon, Portugal.

FM conducted an international comparative study supported by Walgreens Boots Alliance.

References

[1] Mereckiene J. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe. Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU member states for the 2012—13 influenza season. Stockholm: ECDC; 2015 [January 2015. Report No].

[2] Kirkdale CL, Nebout G, Megerlin F, Thornley T. Benefits of pharmacist-led flu vaccination services in community pharmacy. Ann Pharm Fr 2016, http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.08.005 [In press].

[3] Megerlin F. Expériences étrangères et transposabilité en France de la vaccination antigrippale par le pharmacien d'officine, Rapport juin 2014. Présaje; 2016.

[4] Francis M, Hinchliffe A. Vaccination services through community pharmacy: a literature review. NHS Wales; 2010.

[5] Hook S, Windle J. Community pharmacy influenza immunisation increases vaccine uptake and gains public approval. Aust N Z J Public Health 2013;37(5):489—90.

[6] Pharmaceutical Society of Australia. Immunisation roundup: states and territories; 2015.

[7] Politique de santé publique. Je ne me fais vacciner qu'à la pharmacie; 2015 [Available from: http://www.pharmasuisse.org/data/Oeffentlich/fr/Kampagnen/Impfen/Impfberatung/1504_april_astreaPHARMACIE_webF.pdf].

[8] PharmaSuisse. La grippe s'invite sans rendez-vous. Vaccination en pharmacie. [Available from: http://www.vaccinationenpharmacie.ch/?gclid=CKjhzL_V6MwCFWKzcgodba0Cbg].

[9] Anderson C, Thornley T. ''It's easier in pharmacy'': why some patients prefer to pay for flu jabs rather than use the National Health Service. BMC Health Serv Res 2014;14:35.

[10] Murphy PA, Frazee SG, Cantlin JP, Cohen E, Rosan JR, Harshburger DE. Pharmacy provision of influenza vaccinations in medically underserved communities. J Am Pharm Assoc (2003) 2012;52(1):67—70.

[11] Todd A, Copeland A, Husband A, Kasim A, Bambra C. Access all areas? An area-level analysis of accessibility to general practice and community pharmacy services in England by urbanity and social deprivation. BMJ Open 2015;5(5):e007328.

[12] Anderson C, Thornley T. Who uses pharmacy for flu vaccinations? Population profiling through a UK pharmacy chain. Int J Clin Pharm 2016;38(2):218—22.

[13] Warner JG, Portlock J, Smith J, Rutter P. Increasing seasonal influenza vaccination uptake using community pharmacies: experience from the Isle of Wight, England. Int J Pharm Pract 2013;21(6):362—7.

[14] Papastergiou J, Folkins C, Li W, Zervas J. Community pharmacist-administered influenza immunization improves patient access to vaccination. Can Pharm J (Ott) 2014;147(6):359—65.

[15] OECD. Influenza vaccination for older people. Health at a glance: Europe 2012. OECD Publishing; 2012. p. 114—5.

[16] OECD Indicators. Health at a glance; 2015 [Available from: http://dx.doi.org/10.1787/health-data-en].

[17] Horta MR, Costa S, Mendes Z, Mendes T, Santos C. Immunization delivery: a new service provided in Portuguese pharmacies part 2: first nationwide influenza immunization campaign [poster]. In: 69th International Congress of International Pharmaceutical Federation (FIP). 2009.

[18] Gidman W, Ward P, McGregor L. Understanding public trust in services provided by community pharmacists relative to those provided by general practitioners: a qualitative study. BMJ Open 2012;2(3):1—11.

[19] Price C. LMC forces delay in pharmacy flu vaccination plans. PULSE [Internet]; 2014 [Available from: http://www.pulsetoday.co.uk/clinical/therapy-areas/immunisation/lmc-forces-delay-in-pharmacy-flu-vaccination-plans/20007674.article].

[20] Public Health England. Immunisation against infectious disease, Chapter 19 (The Green Book); 2013 [updated 21 May 2015. v9: Available from: http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/266583/The_Green_book_front_cover_and_contents_page_December_2013.pdf].

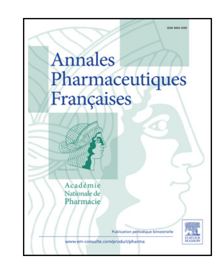
[21] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Competency framework: for health professionals using Patient Group Directions Implementing the NICE good practice guidance on Patient Group Directions (GPG2); 2014 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/mpg2/resources (Online)].
[22] CPPE. Declaration of competence for community pharmacy services; 2016 [Available at: www.google.co.uk/url?url=https://www.cppe.ac.uk/services/docs/commissioners/commissioner%2520-%2520nhs%2520seasonal%2520influenza%2520vaccination%2520advanced.pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0ahUKEwjV9vCq353PAhXMVywKHdxQBfEQFggaMAE&usg=AFQjCNFkM1wdMg9NT3wSU-fd4x7B0rmCZQ].
[23] Traynor K. With Maine on board, pharmacists in all 50 states can vaccinate: H1N1 prompts emergency vaccination rules for pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66(21):1892 [4].
[24] NHS Sheffield. NHS Sheffield community pharmacy Seasonal Flu Vaccination Programme for hard to reach at-risk groups 2012—13; 2013 [Available from: http://psnc.org.uk/sheffield-lpc/wp-content/uploads/sites/79/2013/06/I-Evaluation-of-Pharmacy-Flu-Service-2012-13-1.pdf].
[25] (CDC), CfDCaP. Resources for adult vaccination insurance and payment; 2016 [Available from: http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/patient-ed/adults/for-practice/insurance-payment.html#medicare].
[26] Cohen J. Americans miss 100 million workdays and suffer nearly $7 billion in lost wages during flu season, new Walgreens flu impact report suggests Business Wire; 2011 [Available from: http://www.businesswire.com/news/home/20110921005215/en/Americans-100-Million-Work-Days-Suffer-7].
[27] The Co-operative Group. 7.6 million working dates lost due to flu; 2010 [Available from: http://www.co-operative.coop/corporate/press/press-releases/pharmacy/76-million-working-days-lost-due-to-flu/#1].
[28] World Health Organization. Information sheet, observed rate of vaccine reactions: influenza vaccine; 2012 [Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Influenza_Vaccine_rates_information_sheet.pdf].
[29] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Reporting site for the Yellow Card Scheme; 2016 [Available from: https://yellowcard.mhra.gov.uk].
[30] Center for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Adverse Event Reporting System; 2016 [Available from: https://vaers.hhs.gov/index].
[31] Infarmed; 2012 [Available from: https://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage].
[32] American Pharmacists Association (APhA). Pharmacy-based immunization delivery; 2012 [Available from: http://www.pharmacist.com/pharmacy-based-immunization-delivery].
[33] Horta MR, Gouveia N, Costa S, Santos C, Mendes T, Guerreuro J, et al. Immunization delivery: a new service provided in Portuguese pharmacies. Part 1: training model for pharmacists [poster]. In: 69th International Congress of International Pharmaceutical Federation (FIP). 2009.
[34] Horta MR, Jacinto I, Guerreiro JP, Torre C, Mendes Z, Costa S. 7 seasons of influenza immunization campaigns in Portuguese pharmacies. In: 75th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2015. 2015.
[35] Ordem dos farmaceuticos. Reconhecimento da formação de farmacêuticos. Administração de vacinas e medicamentos injectáveis em farmácia comunitária; 2013 [Available from: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile987.pdf].
[36] Horta MR, Costa S, Mendes Z, Guerreuro J, Anchisi M, Santos C. Immunization delivery in Portuguese pharmacies: where do we stand now? [poster]. In: 73rd International Congress of International Pharmaceutical Federation (FIP). 2013.
[37] Cheung W, Tam K, Cheung P, Banh HL. Satisfaction with student pharmacists administering vaccinations in the University of Alberta annual influenza campaign. Can Pharm J (Ott) 2013;146(4):227—32.
[38] Bain KT, Cullison MA. Deficiencies in immunization education and training in pharmacy schools: a call to action. Am J Pharm Educ 2009;73(6):110.
[39] Marra F, Kaczorowski J, Gastonguay L, Marra CA, Lynd LD, Kendall P. Pharmacy-based Immunization in Rural Communities Strategy (PhICS): a community cluster-randomized trial. Can Pharm J (Ott) 2014;147(1):33—44.
[40] Taitel MS, Cohen E, Terranova B, Baloun L, Kirkham H, Duncan I, et al. Pharmacists as immunization providers: patient attitudes and perceptions. Pharmacy Times [Internet]; 2011 [Available from: http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/September2011/Pharmacists-as-Immunization-Providers-Patient-Attitudes-and-Perceptions].
[41] Horta MR, Costa S. Immunization delivery: a new service provided in Portuguese pharmacies part 3: patients satisfaction with the first pharmacy-based influenza immunization campaign. In: 69th International Congress of International Pharmaceutical Federation (FIP). 2009.
[42] Health & Social Care Information Centre (HSCIC). General Pharmaceutical Services in England — 2005/06 to 2014/15 [NS]; 2015 [Available from: http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB19026].
[43] IMS Health. Pharmaceutical pricing & reimbursement concise guide: Portugal; 2014 [updated Dec 2014. 21. Available from: http://www.researchandmarkets.com/reports/1408493/ims_pharmaceutical_pricing_and_reimbursement].
[44] IMS Health. Pharmaceutical pricing & reimbursement concise guide — USA; 2015 [updated Sept 2015. 56. Available from: http://www.reportbuyer.com/product/1667265/ims-pharmaceutical-pricing-and-reimbursement-concise-guide-usa.html].

Annales Pharmaceutiques Françaises (2017) 75, 17—29



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

One-month stability study of a biosimilar of infliximab (Remsima®) after dilution and storage at 4 °C and 25 °C



Étude de la stabilité de l'infliximab biosimilaire Remsima® après dilution et conservation à 4 et 25 °C pendant un mois

V. Vieillard*, **A. Astier**, **C. Sauzay**, **M. Paul**

Hôpital Henri-Mondor, UPREC, Service de Pharmacie, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

Received 19 July 2016; accepted 17 August 2016
Available online 19 September 2016

KEYWORDS
Monocolonal antibody;
Biosimilar;
Physical stabililty;
Chemical stability;
''In-use'' conditions

Summary There is currently only one monoclonal antibody for which there is a biosimilar: infliximab, which was released onto the French market in 2015. The SPC for the biosimilar (Remsima®) are superimposable on those of the original, including 24-hour stability at both 4 and 25 °C. The aim of our study was to determine the stability of this biosimilar during one month at 4 and 25 °C. Three different batches at two concentrations (0.7 mg/mL or 1.6 mg/mL) were used. Physicochemical stability was evaluated by the following methods: turbidity, UV spectrometry, DLS, ion chromatography (CEX), gel exclusion chromatography (SEC), and light microscopy. The analyses were performed in triplicate. All methods used have been demonstrated to be valid for measuring antibody stability. There were no signs of physicochemical instability after seven days (on D7) of storage at 4 or 25 °C. From D15, we observed slight changes by ion (percentage distribution of the different isoforms) and gel exclusion chromatography (percentage distribution of different polymers, i.e. dimers, oligomers). However, the areas under the curves were unchanged, and the proportions of polymers remained lower than 0.5%. Tertiary structure analysis also showed a change from D15. All observed changes are consistent with progressive oligomerization by hydrophobic interactions. In conclusion, the reconstituted biosimilar is

* Corresponding author. Tel.: +33 1 49 81 47 53; fax: +33 1 49 81 27 60.
E-mail address: victoire.vieillard@aphp.fr (V. Vieillard).

http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.08.002

stable for seven days at 4 and 25 °C. Gradual oligomerization is observed from D15 but appears to be less than 0.5%, suggesting instability, albeit very limited, in the longer term; the practical consequences of this remain to be evaluated.

MOTS CLÉS
Anticorps monoclonal ;
Biosimilaire ;
Stabilité physique ;
Stabilité chimique ;
Conditions d'utilisation

Résumé Les médicaments biosimilaires sont utilisés en France depuis 2006 mais l'infliximab est pour le moment le seul anticorps monoclonal biosimilaire sur le marché depuis 2015. Le RCP du biosimilaire étant superposable au princeps, la stabilité affichée est de 24 heures à 4 ou 25 °C. Le but de notre étude a donc été de déterminer la stabilité du biosimilaire durant 1 mois à 4 et 25 °C. Trois lots différents ont été utilisés pour la réalisation des poches diluées aux concentrations finales de 0,7 mg/mL ou 1,6 mg/mL. La stabilité physicochimique a été testée en utilisant les méthodes suivantes : turbidimétrie (formation d'agrégats), spectrométrie UV (avec et sans dérivée seconde), diffusion dynamique de la lumière, spectrométrie couplée UV/IR, chromatographie ionique, chromatographie d'exclusion de gel et microscopie optique. Les analyses ont été réalisées en triplicate. Toutes les méthodes utilisées ont été démontrées comme indicatrices de stabilité pour les anticorps. Après 7 jours de conservation à 4 °C et 25 °C, il n'a pas été observé de signe d'instabilité physicochimique. À partir de j15, de légères modifications ont été observées en chromatographie ionique (répartition en % des différentes isoformes) et d'exclusion de gel (répartition en % des différents agrégats [dimères, oligomères]), respectivement. Cependant, les aires sous courbes étaient inchangées et le taux de d'agrégats a toujours été inférieur à 0,5 %. Enfin, l'analyse de la structure tertiaire également a montré une modification à partir de j15. L'ensemble des modifications observé est en accord avec l'hypothèse d'une oligomérisation progressive par interactions hydrophobes. En conclusion, le biosimilaire est stable 7 jours à 4 et 25 °C. L'oligomérisation observée à partir de j15, sans cependant une augmentation du % global d'agrégats (< 0,5 %), nécessitera d'autres investigations avant de pouvoir conclure sur l'impact en termes de stabilité.

Introduction

Monoclonal antibodies are complex biological medicinal products. It is now well known that very small structural changes may result in loss of activity or increased immunogenicity [1]. These molecules are described to be relatively well tolerated, but may still induce immune responses, as is now well documented [1—3]. Their chemical and physical degradation processes have been widely studied and described [4—8]. The stability of several therapeutic antibodies has been studied by our group using a range of complementary analytical methods [9—12]. The very recent marketing of biosimilar versions of monoclonal antibodies raises many questions including that of in-use stability (that is under practical conditions of use). Infliximab, an anti-TNF alpha chimeric monoclonal antibody, is the only monoclonal antibody currently with biosimilars on the French market (since 2015). The marketed biosimilars, Inflectra® and Remsima®, are two brands of the same molecule and are for the same indications as the originator (Remicade®). These include rheumatology: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis; gastroenterology: adult and children's RCH, adult and children's Crohn's disease; and dermatology: psoriasis [13,14]. They are perfectly identical to Remicade® in terms of dose, pharmaceutical form, route of administration, and excipient composition. The bioequivalence of the biosimilar with the original has been demonstrated in a pharmacokinetic study in patients with ankylosing spondylitis and its clinical equivalence was assessed in patients with rheumatoid arthritis [14].

The stability of drugs derived from biotechnology is an important issue for the establishment of their centralized advance preparation. The SPC notice indicates stability after reconstitution for 24 hours at +4 °C, as for most biologicals. The stability of other monoclonal antibodies has been studied by our team [9—12] and has proven to be much higher than that indicated by the manufacturer.

Very recently, a British team published a 7-day Remsima® stability study using all additional physicochemical and biological methods recommended by the ICH Q5C [15,16] and showed that Remsima® was physically, chemically, and biologically stable. Another team previously studied the stability over 14 days of infliximab diluted in NaCl bags [17]. Only an indirect measure of the biological activity (TNF-α concentrations estimated by Elisa) was used in this study, and the physicochemical characteristics were not examined.

The study reported that the stability of the monoclonal antibody was superior to that of the SPC, although the study was not performed in accordance with the ICH Q5C or European recommendations.

The aim of our study was to determine the stability of the infliximab biosimilar marketed by Biogaran laboratories under the trade name Remsima®, under ''in-use'' conditions, after reconstitution and dilution to 0.7 mg/mL or 1.6 mg/mL in 0.9% NaCl in 50 mL polyolefin bags and storage at 4 and 25 °C, protected from light, for up to one month.

The study was performed according to the consensus conference of the ESOP (European Society of Oncology Pharmacy) [18,19] and the paper: Nonclinical dose formulation analysis method validation and sample analysis [20].

Materials and methods

Materials

Analytical grade reagents were used for the preparation of the mobile phases and dilution buffer and were purchased from the following laboratories: potassium dihydrogen phosphate (Merck Chemicals [Fontenay Sous Bois, France]), MES hydrate (Sigma-Aldrich, St. Quentin Fallavier, France), and sodium chloride, potassium chloride, and 85% orthophosphoric acid (VWR, Fontenay Sous Bois, France).

The vials of Remsima® were provided by Biogaran laboratories (batch 1 14B1M013HB, batch 2 14B1M014HB1, and batch 3 14B1M018HB1). A solution containing all of the excipients was prepared (called « blank ») and consisted of sodium dihydrogen phosphate and sodium hydrogen phosphate (VWR, Fontenay Sous Bois, France), saccharose, and polysorbate 80 (Sigma-Aldrich, St. Quentin Fallavier, France).

Methods

Preparation of the bags

The product (lyophilisate) was reconstituted under a vertical laminar flow hood with 10 mL water for injection WFI (Aguettant, Lyon, France, batch 4401377), using a syringe and a 21-gauge needle (BD, Rungis, France) to obtain a theoretical concentration of 10 mg/mL.

The antibody was diluted in NaCl bags (Freeflex 50 mL, Fresenius Kabi, Louviers, France, batch 13IDS293) under a vertical laminar flow hood to obtain the two concentrations for the study: C1 (0.7 mg/mL) and C2 (1.6 mg/mL). The dilution was performed in bags that had been emptied, and were then made up to 50 mL to avoid volume variations commonly encountered with solute bags. For each concentration studied, six bags were prepared; three were stored at +4 °C (C1-4 and C2-4) and three stored at +25 °C (C1-25 and C2-25). Thus, a total of 12 bags were prepared. The bags were weighed at D0 after preparation, (on an XS603 balance, Mettler Toledo, Viroflay, France), and kept in Opabag opaque packaging to exclude light. The bags kept at +4 °C were placed in a refrigerator (5 ± -3 °C) with continuous recording of the temperature and those kept at +25 °C were placed in a temperature-controlled room with continuous recording of the temperature.

Preparation of the samples for analysis

Five ml was drawn from each of the bags on the day of preparation (day 0) for reference or baseline measurements. Samples were collected on days 7 (D7), 15 (D15), and 30 (D30). The bags were weighed after each sampling to identify any liquid loss during storage. Samples were collected and diluted under a laminar flow hood to avoid contamination. The samples were centrifuged at 5000 rpm for 5 min (Sigma-Aldrich, St. Quentin Fallavier, France) prior to chromatographic and UV spectrometric analyses. All the various methods used for sample analysis have previously been validated for the measurement of stability [9—12].

UV spectrophotometry

A Cary 50 spectrophotometer (Varian, Inc, Palo Alto, USA) with quartz microcuvettes with a 1 cm optical path length (Hellma, France) was used.

Turbidity

The amount of visible and sub-visible aggregated protein was estimated by measuring the optical density of undiluted samples at 350 nm. The intrinsic chromophore of the protein does not absorb at this wavelength. Only suspended aggregates scatter incident light causing pseudo-absorbance [8,21,22].

Absorbance ratio at 279 nm

The optical densities before and after centrifugation were measured using the same device as above. For this measurement, the samples were centrifuged at $10,000 \times g$ for 5 min and then diluted to 0.4 mg/mL in dilution buffer. The aggregates sediment by centrifugation and only non-aggregated proteins in solution absorb: the ratio between the OD at 279 nm (absorption wavelength of the aromatic amino acids) before and after centrifugation is theoretically 1 in the absence of aggregation.

A four-point standard curve (0.1, 0.2, 0.3, and 0.4 mg/mL) was generated. For the assay, the samples were diluted in half with the dilution buffer for C1 and 1/10 for C2 to give concentrations of 0.35 and 0.16 mg/mL, respectively, so as to be within the calibration range. The change in absorbance at 279 nm indicates protein loss from solution due to precipitation, which in turn indicates aggregation.

Second derivative UV

This method allows reveals changes in the tertiary structure of the protein, and particularly the aromatic amino acids. The position of the absorbance peaks of the second derivative is sensitive to the polarity of the microenvironment of these amino acids and is informative about the tertiary structure of the molecule. The operating conditions were the same as those described above for the OD ratio. Five major peaks (252-Phe, 258-Phe, 275-Tyr, 284-Thy/Trp and 292-Trp) and two minima (287-Trp and 295-Trp) were followed.

Dynamic light scattering (DLS)

Determination of the hydrodynamic diameter

DLS is a sensitive method for estimating the sizes of populations or aggregates of between 1 nm and 6 μm. It is based on measuring the Brownian motion of the particles. Two

hundred microliters of each undiluted sample was analyzed in a quartz cuvette (first rinsed with water filtered at 0.22 μm) using a particle Nanosizer counter (ZetaSizer Nano ZS, Malvern, Orsay, France) and Nano ZS software. All steps were performed in a vertical laminar flow hood to avoid external particulate contamination. The measure provides information on the size distribution of the diameter of the antibody studied and the possible presence of small aggregates (100—500 nm).

Thermal aggregation curve

The Nanosizer allows the measurement of the diameter while gradually increasing the temperature. As the temperature increases changes of the secondary, tertiary, and quaternary structures of a protein leading to unfolding and subsequent aggregation may be observed. During denaturation, significant changes in protein size can be observed by DLS, allowing the study of aggregation transitions and related thermodynamic parameters. For the analysis, the temperature was gradually raised (1 °C/min followed by 3 min equilibration for each increment) from 55 to 68 °C with a measurement at each temperature. The aggregation transition temperature, Tm, was calculated using Regressi software. The curves obtained were then compared to the reference at D0 and used to estimate destabilization of the three-dimensional structure.

Chromatographic analysis

All chromatographic analyses were performed using an Ultimate 3000 HPLC (Thermo Scientific) system with different modules: ISO-3100 or 3100SD pump, WPS-3000automatic injector, VWD 3000 UV detector and FLD-3100 RS fluorescent detector. Chromeleon software (Version 6.8) was used for control and integration. All samples were diluted in dilution buffer and then centrifuged for 5 min at 4000 rpm before analysis.

Steric exclusion chromatography (SEC)

The mobile phase consisted of a mixture of 0.2 M potassium hydrogen phosphate and 0.25 M potassium chloride. Sodium azide was added to 0.05% to the mobile phase. The buffer was adjusted to pH 7.0 with orthophosphoric acid and then filtered at 0.22 μm. The samples were diluted to 0.1 mg/mL.

The chromatographic conditions were: flow rate 0.6 mL/min at a pressure of 56 bars. One hundred microliters was injected into a Phenomenex Yarra 3000 column (300 × 7.8 mm) coupled to a guard column (Phenomenex Security Guard GFC3000) (4 × 3 mm) maintained at 35 °C. An excitation wavelength of 280 nm and an emission wavelength of 335 nm were used for fluorescence analysis; sensitivity is better with such fluorescence than with UV.

Ion exchange chromatography

The mobile phase consisted of a gradient between phase A (20 mM MES pH 6.5) and phase B (20 mM MES and 200 mM NaCl, pH 6.5). The stationary phase consisted of a Dionex Propac WCX-10 column coupled to a Propac WCX 10G precolumn. The flow rate of 1 mL/min was maintained constant throughout the gradient with an injection volume of 100 μL. The elution gradient started at 100% of phase A and was maintained for 15 min. The percentage of phase B went from 0% at 15 min to 50% at 50 min, and then rose to 75% over the next five min; it returned to 0% (initial conditions, 100% A) over 5 min. The wavelength of 280 nm was used for UV detection.

Search for particles by microscopy

Optical microscopy was used to investigate the formation of particles of between 5 and 50 microns. Samples were prepared under a laminar flow hood to prevent particulate contamination. Fifty microliters of sample was introduced into a Malassez cell covered with a coverslip. Samples were examined under an Olympus IM microscope (Olympus SA, Rungis, France) equipped with a color camera (XCD-U1000 CR, 1600 × 1200 pixels, Sony, Japan) and controlled by image analysis software (Ellix, Microvision instruments, Evry, France).

Statistics

The measurements were carried out in triplicate. Statistical analyses were performed by parametric testing. The assumption of normal distribution was first tested by an *F* test. Comparisons were conducted by considering unequal variances by Anova or Student *t* tests.

Differences were only considered to significant for $P < 0.01$, which is stricter than the usual significance set 0.05, because of the analytical variability of the analyses, notably chromatographic, observed during the triplicate measurements (< 2%) and the inherent imprecision of the integration processes, particularly for small areas.

Results

The weights of the different bags were very similar with no significant differences by Anova, showing excellent homogeneity of the preparations. The conservation temperatures of +4 and +25 °C remained within the acceptance limits for the duration of the study.

UV spectrophotometry

Turbidity

The variation of the measurements was very low for all conditions tested, typically less than 1 mOD. The average turbidity at D0 was 0.0466 ± 0.0027, median 0.0480, with a Gaussian distribution. The concentration affected the turbidity, which was greater at a concentration of 1.6 mg/mL than 0.7 mg/mL (about +5 mOD; $P < 0.01$) (Table 1). After 30 days of storage, the turbidity at 350 nm was lower than that at D0, by about 10% ($P < 0.001$).

Absorbance at 279 nm

The mean absorbance at 279 nm at D0 was 0.5215 ± 0.0071 for the bags at 0.7 mg/mL and 0.5918 ± 0.0066 for the bags at 1.6 mg/mL. The standard deviations were thus low and confirmed the good homogeneity of the preparations.

After one month of storage, the mean absorbance at 279 nm after centrifugation was 0.5218 ± 0.0159 for the bags at 0.7 mg/mL (NS vs D0) and 0.5975 ± 0.0036 for the bags at 1.6 mg/mL (NS vs D0). The protein concentration therefore did not change during storage.

Table 1 Mean turbidity: at D0 and D30.
Turbidité moyenne à j0 et j30.

	0.7 mg/mL		1.6 mg/mL	
	D0	D30	D0	D30
Mean	0.0447	0.0404[b]	0.0485[a]	0.0449[b]
Median	0.0437	0.0401	0.0484	0.0448
Standard deviation	0.0025	0.0011	0.0006	0.0009

The mean turbidity was greater for the concentration of 1.6 mg/mL than that of 0.7 mg/mL. The turbidity at 350 nm was approximately 10% lower after 30 days of storage than at baseline ($P < 0.001$)
[a] $P < 0.001$ vs 0.7 mg/mL.
[b] $P < 0.001$ vs D0.

Aggregation during storage was estimated from the ratio of the absorbance before to that after centrifugation (Table 2). For both concentrations, the absorbance did not change significantly during storage.

Thus, there was no detectable sub-visible aggregation during storage at either temperature for either concentration.

Second derivative UV

The derived curves for the three batches at D0 were perfectly superimposable confirming inter-batch consistency (Fig. 1). None of the maxima studied showed any significant changes between D0 and D7 at either temperature or either concentration (there was however a single shift of 1 nm at 285 nm considered to be negligible). The spectra at D0 and D7 of batch 1 stored at +4 °C are shown in Fig. 2. There were several shifts of several maxima and minima by D15 (Table 3) and D30 (Fig. 3).

Dynamic light scattering (DLS)

Determination of the hydrodynamic diameter

The mean hydrodynamic diameter at D0 of the samples at 0.7 mg/mL was 13.94 ± 0.10 nm with a polydispersity index (PDI) of 0.14 ± 0.009 and 15.66 ± 0.11 nm with a PDI of 0.13 ± 0.007 for those at 1.6 mg/mL. The hydrodynamic diameter was the same for all three batches at 0.7 mg/mL and for batches 2 and 3 at 1.6 mg/mL, whereas batch 1 had a slightly higher hydrodynamic diameter. The hydrodynamic diameters and DPIs did not change with storage time (Table 4).

Thermal aggregation curve

The Tm differed for the two concentrations (Table 5). The average Tm value was 61.41 ± 0.19 °C for the concentration of 0.7 mg/mL, and 59.47 ± 0.17 °C for the concentration of 1.6 mg/mL.

Chromatographic analysis

Steric exclusion chromatography (SEC)

The chromatograms obtained at D0 and D30 are shown in Fig. 4. The chromatographic profile at D0 showed five peaks upstream and downstream from the main peak (monomer Rt = 14.8 ± 0.5 min) which represented, depending on the batch, 99.55 to 99.69% of the total area. The peaks upstream from the main peak indicate the presence of trace amounts of high molecular weight polymers (HMWP): peak 1 at Rt = 12.3 ± 0.5 min, and peak 2 at Rt = 13.2 ± 0.5 min, probably a dimer. The other peaks downstream from the main peak represent compounds of lower molecular weight (Rt = 18.0 ± 0.5 min and Rt = 19.1 ± 0.8 min). These five secondary peaks represent less than 0.5% of the total area for the three batches (Table 6). An enlargement of the trace around the main peak reveals the various peaks more clearly (Fig. 5). We did not observe any additional peaks (not seen at D0) for any of the batches, even at D30, demonstrating

Table 2 Ratio of absorbance at 279 nm before and after centrifugation.
Rapport des absorbances à 279 nm avant et après centrifugation.

4 °C		25 °C		4 °C		25 °C	
Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0.9892	0.0034	0.9770	0.0052	0.9875	0.0049	0.9928	0.0029
1.0007	0.0053	1.0030	0.0024	1.0025	0.0039	0.9913	0.0068
1.0064	0.0122	1.0040	0.0028	0.9987	0.0070	1.0009	0.0023
0.9975	0.0054	1.0034	0.0263	0.9954	0.0169	0.9886	0.0033

No significant change for the two concentrations was observed (Anova alpha risk 0.05: $P = 0.0768$; Student-Newman-Keuls Multiple Comparison test: no difference with P variance of 0.0897 to 0.9999).

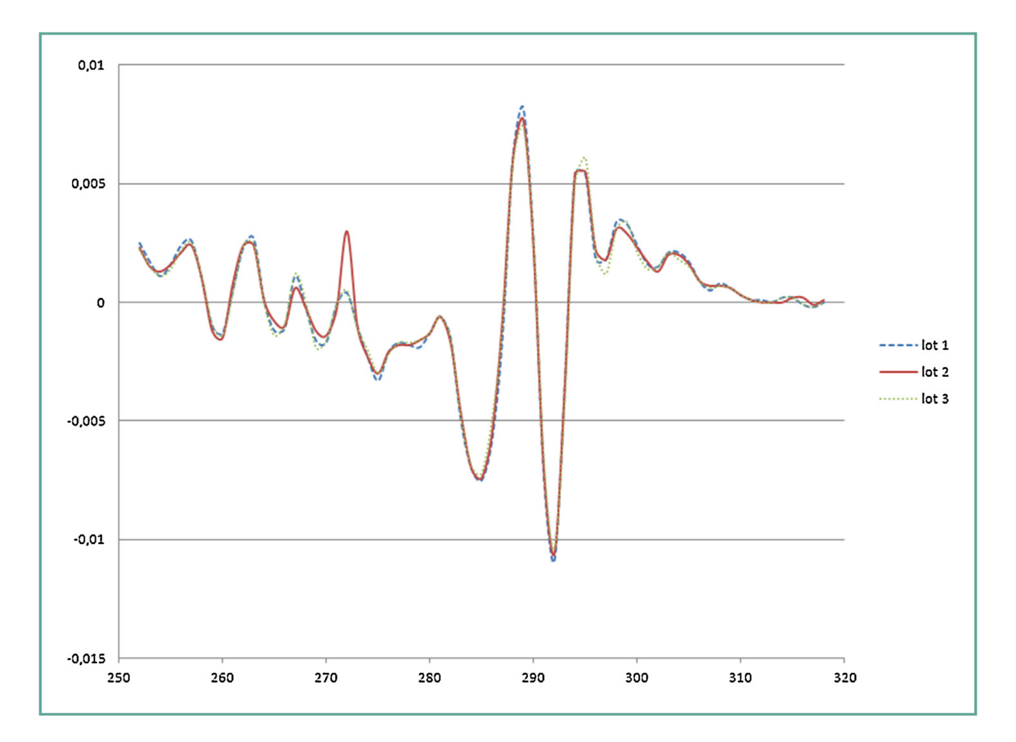


Figure 1. Second derivative UV spectra, batches 1 (dotted blue line), 2 (solid red line), 3 (dotted green line) at D0. The curves are perfectly superimposable for the 3 batches demonstrating inter-batch homogeneity.
Dérivée seconde des spectres UV, lots 1 (ligne bleue discontinue), 2 (ligne rouge continue) et 3 (ligne verte discontinue). Les courbes sont parfaitement superposables pour les 3 lots démontrant l'homogénéité inter-lots.

the absence of fragmentation. The total AUC did not change during storage at either temperature (Table 7).

However, the chromatographic profiles changed slightly with time: peak 2, the dimer, got smaller with a concomitant increase in the HMWP peak (peak 1); the height of the peaks with a Rt longer than that of the main peak (peaks 4—6) also fell. The increase in the relative proportion of the monomer peak is explained by the simultaneous decrease of the fragment peaks. The changes of peaks 1 and 2 over time for batch 3 is shown in Fig. 6. The changes were significant from D7 and more pronounced at 25 °C than 4 °C. The same trends were observed for batches 1 and 2.

Figure 2. Second derivative UV spectra, batch 1 stored at 4 °C at D7. There was no significant change other than one 1 nm shift of the minimum at 285 nm.
Dérivée seconde des spectres UV, lot 1 conservé à 4 °C à j7. Il n'y avait aucune différence significative autre que le décalage de 1 nm au minimum à 285 nm.

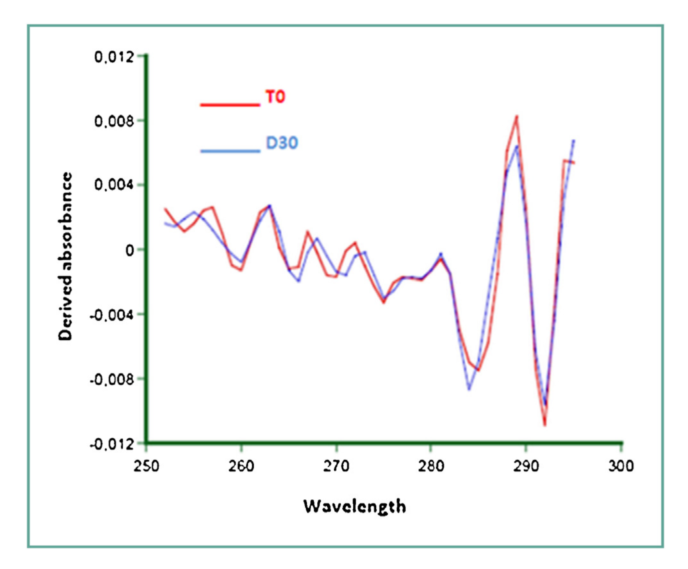


Figure 3. Second derivative UV spectra; D30 at 4 °C. Shifts of several maxima and minima are visible in the second derivative curves between D0 (red curve) and D30 (blue curve).
Dérivée seconde du spectre UV ; j30 à 4 °C. Les décalages de plusieurs maxima et minima sont observées entre les courbes de dérivée seconde entre j0 (courbe rouge) et j30 (courbe bleu).

Table 3 Position of the minima and maxima of the derived secondary curves, batches 1—3.
Position des minima et maxima de la courbe dérivée seconde des lots 1 à 3.

	D0		D7		D15		D30	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Phe		256		256		255 (−1)		255 (−1)
	260		260		260		260	
Phe		262		262		262		262
	265		265		266 (+1)		266 (+1)	
Tyr		267		267		268 (+1)		268 (+1)
	270		270		271 (+1)		271 (+1)	
Phe		272		272		273 (+1)		273 (+1)
	275		275		276 (+1)		276 (+1)	
Tyr/Tryp		281		281		281		281
	285		284 (−1)		284 (−1)		284 (−1)	
Tryp		289		289		289		289
	291		291		291		291	

We observed no shift between D0 and D7 outside of the minima at 285/285. However, from D15 we observed shifts of several maxima and minima, as indicated in brackets (variation of ± 1 nm).

Table 4 Mean ± SD of the hydrodynamic diameters and the polydispersity index (PDI).
Moyenne ± écart-type des diamètres hydrodynamiques et indice de polydispersité (PDI).

	0.7 mg/mL		1.6 mg/mL	
Time	Diameter (nm)	PDI	Diameter (nm)	PDI
D0	13.94 ± 0.10	0.14 ± 0.01	15.66 ± 0.11	0.13 ± 0.01
D7	13.94 ± 0.22	0.13 ± 0.02	15.57 ± 0.14	0.13 ± 0.01
D14	14.00 ± 0.12	0.15 ± 0.01	15.88 ± 0.18	0.15 ± 0.01
D30	14.00 ± 0.16	0.16 ± 0.02	15.77 ± 0.14	0.16 ± 0.01

The hydrodynamic diameter for the 1.6 mg/mL preparation was significantly higher than that for the 0.7 mg/mL preparation ($P < 0.0001$; Anova). We did not observe any population with a hydrodynamic diameter between 100 and 1000 nm.

Ion exchange chromatography

This technique revealed seven ionic variants of infliximab, which we numbered 1 to 7. The gradient used resulted in excellent separation of the variants (Fig. 7). The profile obtained is comparable to that published by Jung et al. who reported six variants [23]. No significant differences in the profiles were observed between the three batches tested. Based on the literature, we identified the peaks as described in Table 8. The AUC and relative AUC of each peak for each condition were calculated (Table 9).

Table 5 Melting-point Tm (in °C) of the infliximab biosimilar Remsima® determined by DLS.
Température d'agrégation thermique (en degrés Celsius) du biosimilaire de l'infliximab Remsima® déterminé par DLS.

Time	0.7 mg/mL						1.6 mg/mL					
	4 °C			25 °C			4 °C			25 °C		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
D0	61.58	61.40	61.25	61.78	61.32	61.21	59.29	59.3	59.40	59.40	59.44	59.47
D7	61.32	61.29	61.88	61.31	61.40	61.27	59.45	54.48	59.42	59.33	59.32	59.98
D15	61.36	61.36	61.41	61.25	61.36	61.35	59.52	59.77	59.71	59.56	59.40	59.78
D30	61.36	61.39	61.49	61.27	61.29	61.90	59.38	59.39	59.45	59.35	59.35	59.36

The numbers 1, 2 and 3 indicate the different batches. The average Tm was 61.41 ± 0.19 °C for the 0.7 mg/mL preparation and 59.47 ± 0.17 °C for the 1.6 mg/mL preparation. We observed no difference between batches, temperatures, or the time of conservation (Anova: $P = 0.893$ and $P = 0.276$, respectively. Student-Newman-Keuls Multiple Comparison test: NS for all comparisons).

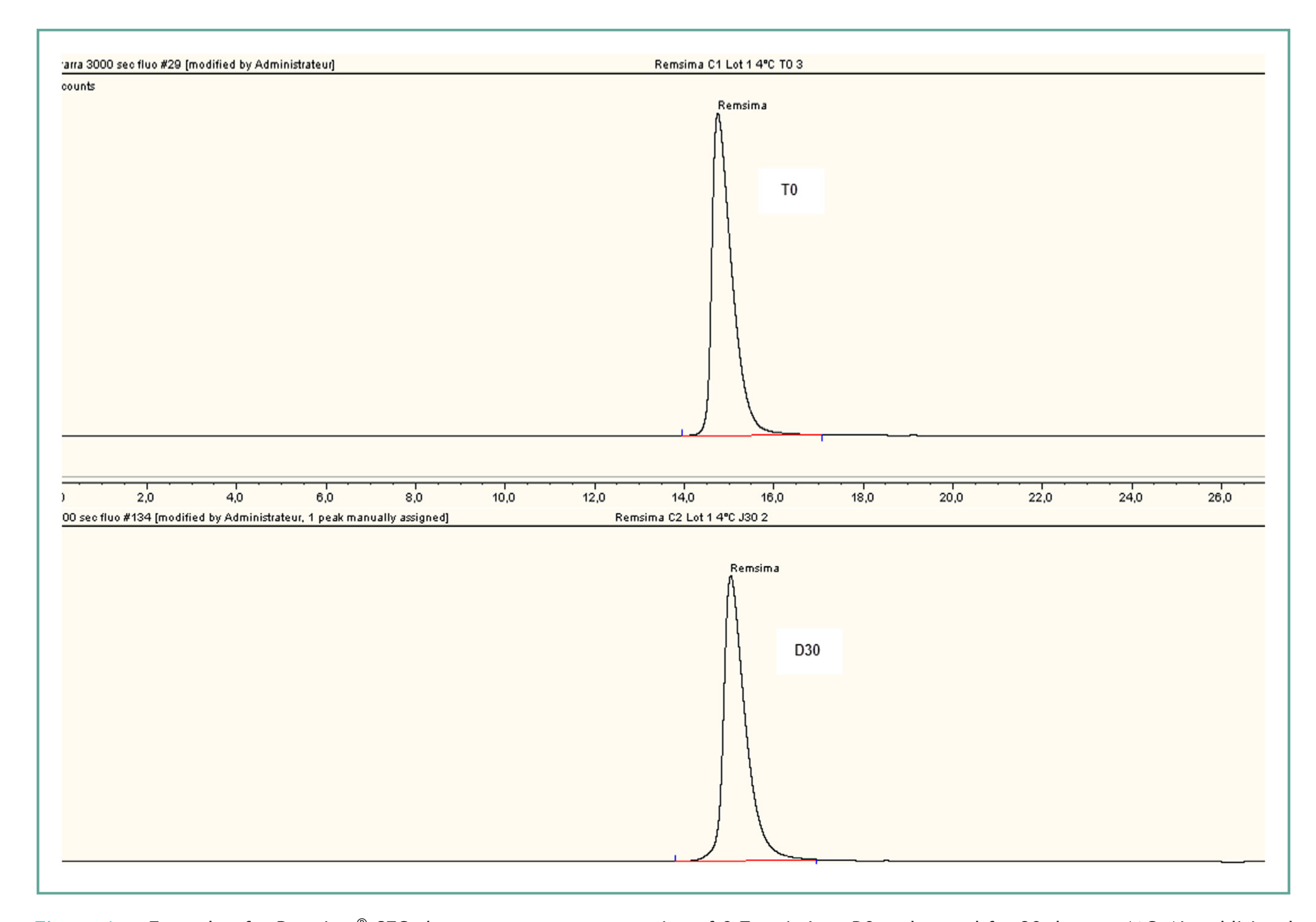


Figure 4. Example of a Remsima® SEC chromatogram: concentration of 0.7 mg/mL at D0 and stored for 30 days at 4 °C. No additional upstream or downstream monomer peaks appeared between D0 and D30.
Exemple de chromatogramme en SEC du Remsima® : concentration de 0,7 mg/mL à j0 et conservé 30 jours à 4 °C. Aucun pic supplémentaire en amont ou en aval du monomère n'est apparu entre j0 et j30.

During storage, we observed no new acidic or basic peaks in the chromatograms (Fig. 8). However, the relative percentages of variants changed during storage. For the two concentrations, the relative percentages of the variants remained unchanged after seven days at both 4 and 25 °C; there were small changes by D15. There was mainly a steady decline of variant 3 (without a terminal lysine) and a corresponding increase in variant 4 without a terminal lysine or glycan. For example, for the preparation at 0.7 mg/mL at 4 °C, we observed for peak 3: D0 = 13.98 ± 0.55%, D15 = 10.30 ± 0.74 ($P < 0.01$ vs D0), D30 = 8.92 ± 0.24 ($P < 0.001$ vs D0) and for peak 4: D0 = 38.34 ± 0.47%, D15 = 41.36 ± 0.38 ($P < 0.01$ vs D0), D30 = 43.45 ± 0.43 ($P < 0.001$ vs D0). The other variants did

Table 6 Relative percentage of the SEC peaks for the three batches.
Pourcentage relatif des pics en SEC pour les 3 lots.

Batch number	Concentration (mg/mL)	Retention time in min (mean ± SD)				
		12.3 ± 0.5	13.2 ± 0.8	14.8 ± 0.5	18.0 ± 0.5	> 19.1[a]
1	0.7	0.036 ± 0.026	0.057 ± 0.040	99.626 ± 0.043	0.218 ± 0.024	0.066 ± 0.040
	1.6	0.053 ± 0.005	0.057 ± 0.022	99.656 ± 0.072	0.185 ± 0.056	0.070 ± 0.017
2	0.7	0.051 ± 0.004	0.017 ± 0.014	99.688 ± 0.042	0.180 ± 0.007	0.055 ± 0.014
	1.6	0.054 ± 0.009	0.047 ± 0.012	99.583 ± 0.093	0.246 ± 0.094	0.070 ± 0.019
3	0.7	0.065 ± 0.006	0.045 ± 0.035	99.659 ± 0.008	0.209 ± 0.106	0.069 ± 0.017
	1.6	0.065 ± 0.011	0.050 ± 0.009	99.550 ± 0.08	0.247 ± 0.093	0.086 ± 0.014

[a] Pooled peaks. The three batches present high molecular weight peaks corresponding to approximately 0.1% of the total AUC. There were also lower molecular weight peaks presumably corresponding to fragments.

Table 7 Average AUC ± SD of Remsima® monomer peaks.
Moyenne des AUC ± écart-type du pic de monomère du Remsima®.

Time	AUC ± SD (mAU*min)		
	All conditions	4 °C	25 °C
D0	20,868,498 ± 473,364	20,800,610 ± 530,875	20,921,019 ± 440,592
D7	20,110,295 ± 133,676	19,960,357 ± 169,803	20,227,674 ± 88,052
D15	21,076,210 ± 988,244	20,972,767 ± 920,430	21,145,690 ± 1,071,760
D30	19,601,739 ± 475,117	19,612,248 ± 480,979	19,557,406 ± 449,097

There were no additional peaks at D0 up to D30. The total AUCs were not significantly different (Anova and Student-Newman-Keuls Multiple Comparison test).

not change significantly. This phenomenon does not seem to be temperature or concentration dependent. Fig. 9 shows the distribution of different ionic variants over time for the 0.7 mg/mL preparation stored at 4 °C. The profiles are almost superimposable on those for the other conditions (0.7 mg/mL at 25 °C and 1.6 mg/mL at 4 and 25 °C).

Search for particles by microscopy

Analysis of the solutions by microscopy and image analysis showed no formation of particles of between 5 and 50 microns for any of the experimental conditions tested.

Discussion

Remsima®, the biosimilar of infliximab, was perfectly stable for at least seven days at 4 and 25 °C, when protected from light, following sterile reconstitution with WFI water and dilution with 0.9% NaCl in polyolefin bags at the standard concentrations of 0.7 and 1.6 mg/mL (no significant difference vs D0). This stability was confirmed by all the investigative methods used. Nevertheless, subtle changes were observed for some analytical variables from D15.

Several complementary techniques agreed on these conclusions. The overall decrease in turbidity at 350 nm after 30 days of storage indicated the absence of light-diffracting aggregate formation. This unexpected decrease could be due to the adsorption of particles initially present in the reconstituted formulation onto the walls of the bags or by agglomeration of the initial particles. The absorbance at 279 nm demonstrates that the protein concentration did not change during storage, excluding adsorption onto the

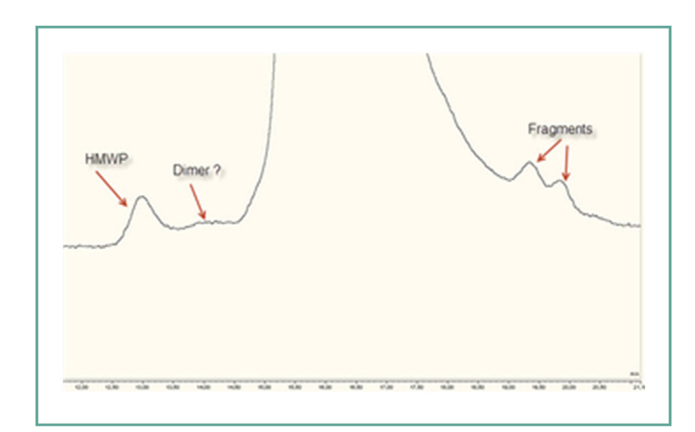


Figure 5. Expansion of the main monomer peak showing traces of impurities. Two high molecular weight peaks and fragment peaks are visible on this expansion of the chromatogram. These peaks are very small relative to the main peak.
L'agrandissement du pic principal monomère montre des traces d'impuretés. Deux pics de haut poids moléculaire et pics de fragmentation sont visibles sur l'agrandissement du chromatogramme. Ces pics sont très petits en comparaison au pic principal.

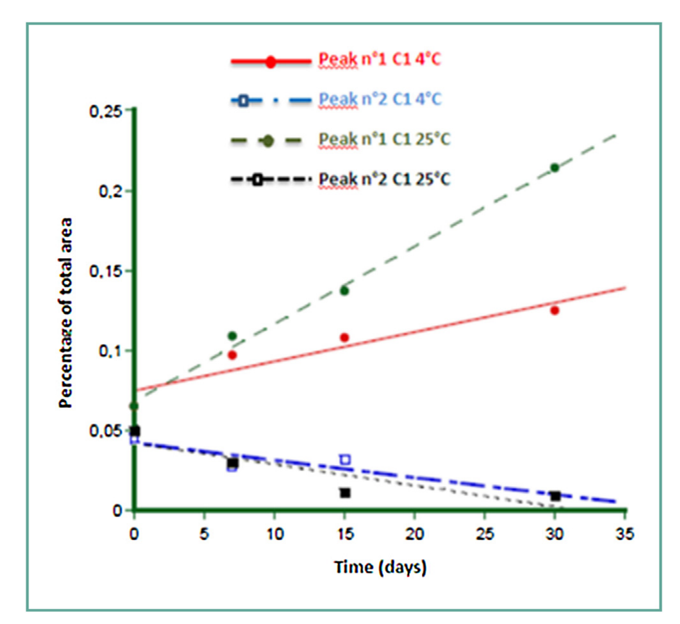


Figure 6. Evolution of high molecular weight peaks (peaks 1 and 2) as a function of time and temperature. Concentration 0.7 mg/mL, batch 3. There was a gradual disappearance of the dimer peak (blue peak 2 and black peak 2) and a concomitant increase in the relative proportion of the monomer peak (red peak 1 and green peak 1). This development is apparent from D7 and is more pronounced at 25 °C (green and black curves) than at 4 °C (red and blue curves).
Évolution des pics de haut poids moléculaire (pics 1 et 2) en fonction du temps et de la température. Concentration 0,7 mg/mL, lot 3. On observe une disparition progressive du pic de dimère (pic bleu 2 et pic noir 2) et une augmentation concomitante de la proportion relative du pic du monomère (pic rouge 1 et pic vert 1). Ce phénomène apparaît à j7 et est plus prononcé à 25 °C (courbes verte et noire) qu'à 4 °C (courbes rouge et bleue).

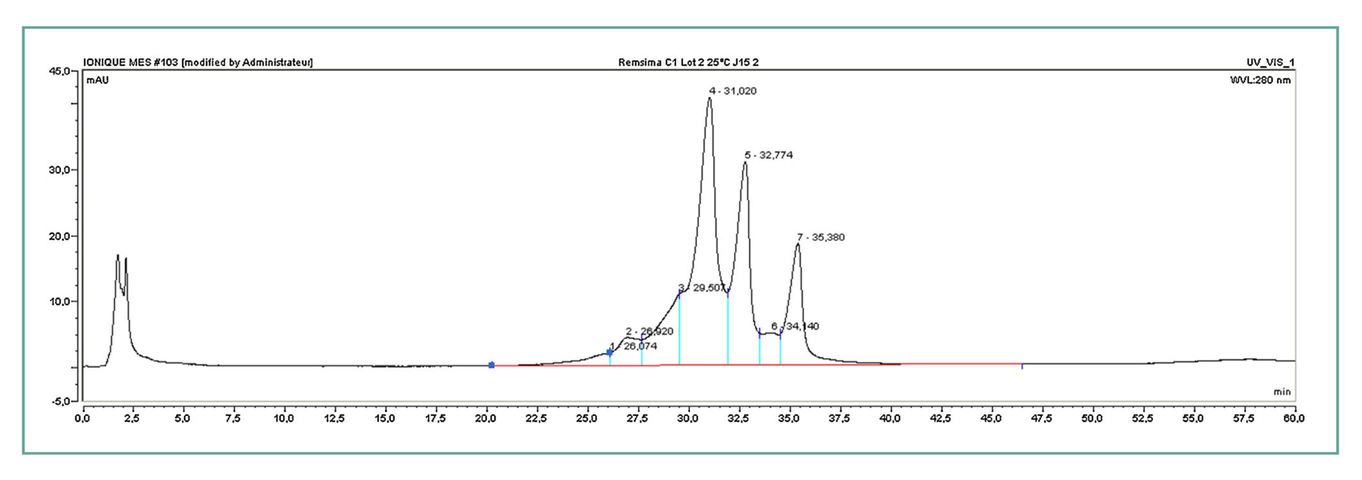


Figure 7. Typical chromatogram (batch n° 3, 0.7 mg/mL after 15 days at 25 °C). This chromatographic method provides excellent separation of seven ionic variants of infliximab.
Chromatogramme type (lots n° 3, 0,7 mg/mL après 15 jours à 25 °C). Cette méthode chromatographique montre une excellente séparation des 7 variants ioniques de l'infliximab.

Table 8 Composition of isoforms.
Composition en isoformes.

Peak	Composition of peaks	Average percentage[a]
1	Not identified	2.46 ± 0.16
2	Not C-terminal lysine, charged glycans G1F1SA and G2F1SA, HC deamidation of An57	3.98 ± 0.20
3	No C-terminal lysine, charged glycans G1F1SA and G2F1SA	14.00 ± 0.69
4	Main peak, no C-terminal lysine	38.47 ± 1.03
5	One C-terminal lysine	23.02 ± 0.49
6	Two C-terminal lysines, charged glycans G1F1SA and G2F1SA	3.70 ± 0.33
7	Two C-terminal lysines	14.36 ± 0.51

Peaks were assigned as described in the literature (Jung et al., 2014).
[a] Average of 3 batches, 2 concentrations ($n = 12$).

Table 9 Relative percentage of Remsima® isoforms by ion chromatography at D0.
Pourcentage relative des isoformes de Remsima® déterminés par chromatographie ionique à j0.

		Batch											
		Concentration 0.7 mg/mL						Concentration 1.6 mg/mL					
		4 °C			25 °C			4 °C			25 °C		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
D0	Peak 1	2.50	2.25	2.68	2.27	2.52	2.62	2.38	2.33	2.63	2.36	2.39	2.72
	Peak 2	3.73	3.84	4.04	4.20	4.03	4.19	3.79	3.76	4.20	3.61	4.25	4.13
	Peak 3	13.75	13.58	14.61	14.22	13.66	15.57	13.58	13.64	13.44	13.10	12.24	13.72
	Peak 4	37.81	38.76	38.46	37.57	38.22	37.00	38.52	39.48	40.45	39.88	39.70	39.26
	Peak 5	23.56	23.41	22.74	23.55	23.04	22.61	23.22	22.98	22.05	23.05	23.53	23.02
	Peak 6	3.78	3.75	3.89	3.72	3.93	4.13	3.64	2.96	3.54	3.48	3.09	3.15
	Peak 7	14.87	14.41	13.58	14.48	14.60	13.88	14.86	14.85	13.70	14.51	14.80	14.01

We observed no difference between the different batches or different concentrations (Anova and Student-Newman-Keuls Multiple Comparison test, P variance of 0.9999 to 1.000).

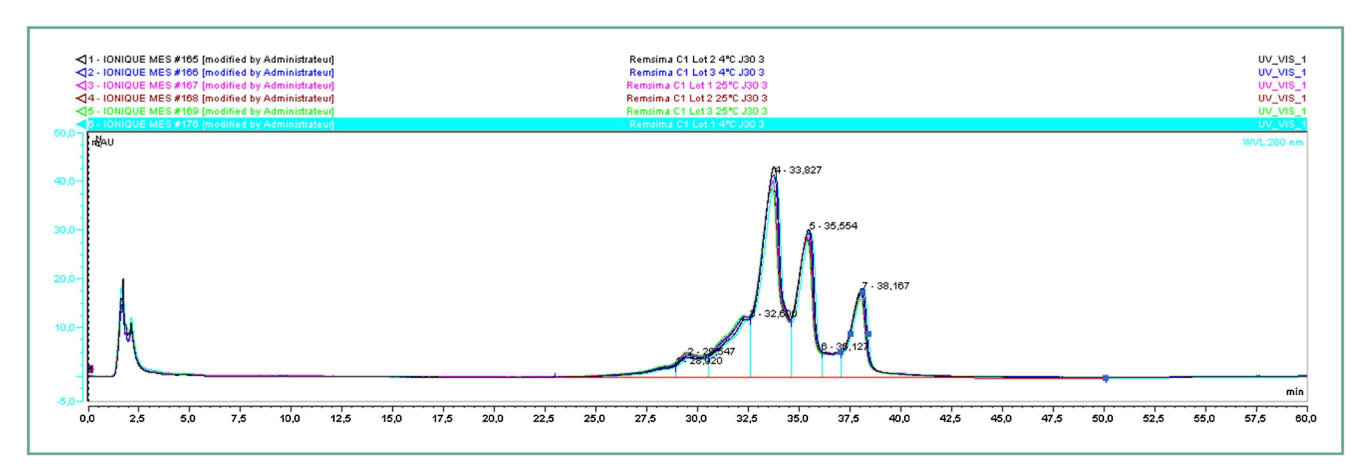


Figure 8. Chromatogram of 3 batches of Remsima® at D30 stored at 4 °C and 25 °C. No new acidic or basic peaks appeared demonstrating the absence of degradation products.

Chromatogramme des 3 lots de Remsima® à j30 conservé à 4 °C et 25 °C. Aucun pic acide ou basique n'est apparu démontrant l'absence de produits de dégradation.

walls of the infusion bags. The absorbance ratio at 279 nm supports the lack of aggregate formation during storage at both 4 and 25 °C for both concentrations. Study of second derivatives indicated changes in the tertiary structure during storage involving the aromatic rings of amino acids (phe, tyr, trp). These changes were not detectable at D7 for either temperature or concentration (the observed modification of a single minimum was considered to be non-significant). However, these changes were constant and identical from D15 (7 changes in total) and are consistent with progressive oligomerization by hydrophobic interactions

Figure 9. Distribution of Remsima® ionic variants as a function of time. Concentration 0.7 mg/mL, +4 °C. Mean ± SD of 3 batches determined in triplicate. **: $P < 0.01$ vs D0; ***: $P > 0.001$ vs D0; NS: non-significant.

*Distribution des variants ioniques du Remsima® en fonction du temps. Concentration de 0,7 mg/mL, +4 °C. Moyenne ± écart-type des 3 lots déterminée en triplicate. ** : p < 0,01 vs D0 ; *** : p > 0,001 vs D0 ; NS : non-significatif.*

between destabilized monomers (''unfolded'') with exposed hydrophobic surfaces.

Variations in DLS were limited and random reflecting variability between batches and were not relevant in terms of stability. We found no population of high hydrodynamic diameter, particularly between 100 and 1000 nm, indicating the absence of nucleation, the precursor of aggregate formation. These results are consistent with the turbidity data. Thus, conservation of reconstituted and diluted infliximab, Remsima®, for one month at 4 and 25 °C does not influence its hydrodynamic diameter nor induce the formation of submicron aggregates. We observed no difference of the thermal aggregation temperature between batches, storage temperatures, or storage times. However, the Tm were significantly lower for the concentration of 1.6 than 0.7 mg/mL ($P < 0.0001$). This is fairly consistent with the results for the hydrodynamic diameter. Indeed, high concentrations may induce slight oligomerization, reflecting unfolding of the molecule, resulting in decreased thermodynamic resistance. Neither the duration or storage temperature had an effect on the tendency of infliximab Remsima® to aggregate.

We used size-exclusion chromatography to visualize the infliximab monomer, dimers and trimers, as well as oligomers of higher molecular weight HMWP, signs of early aggregation. We observed five peaks, four of which were not monomeric. The presence of these impurities has been previously described by Jung et al. both for the infliximab originator and Remsima® [23]. However, we report two HMWP peaks whereas one was described in the literature. Our use of fluorescence detection undoubtedly allowed greater sensitivity of detection. The proportion of the monomer and the observed peaks are in perfect agreement with those published in the article by Jung et al. [23]. The observed decrease of fragment peaks during preservation is not easily explained. It is possible that the corresponding species were absorbed on the walls of the bags. The size-exclusion chromatograpy analysis showed changes in the chromatographic profiles as early as after seven days of storage; these changes indicated a tendency of the dimers initially present to form oligomers. We observed this trend for all three batches, and it was more pronounced at 25 than

4 °C. These findings can be interpreted as the start of nucleation, with dimers agglomerating to form oligomers. This phenomenon was however very limited with no significant effect on the percentages of monomers: more than 99.5% of the total peak areas corresponded to monomers, and the HMWP population percentages remained below 0.25%, below those described in the literature [23]. This can be interpreted as an acceptable limit of inter-batch variability.

The ion chromatography profile was consistent with that described in the literature [23] with seven variants. We observed no change in the relative percentages of the variants after storage for seven days at +4 or 25 °C for the two concentrations tested. After 15 days, there were significant changes particularly of peaks 3 and 4, indicating partial deglycanation. Peak 3 (a species with no C-terminal lysine, but with charged glycans G1F1SA and G2F1SA) shrank, whereas peak 4 (a species without a terminal lysine or glycans) grew.

Microscopy revealed no formation of 5—50 micron particles in any of the experimental conditions.

Stability data for biosimilars are still not widely available. It is not clear that data for the original molecule can be extrapolated to the biosimilar. No real ''in-use'' stability study has been performed on the originator antibody infliximab. Indeed, only one study has been conducted: at a concentration of 0.4 mg/mL in 0.9% NaCl after storage at 4 °C for 14 days in a PVC bag [17]. An indirect measure of the biological activity of the molecule was used and revealed no loss of biological activity. However, this study is of limited value because it is based only on a measure of the biological activity, without any other physical-chemical assessment; it thus does not comply with the recommendations for complex molecule stability studies, such as proteins, including those of ICH Q5C [15].

In addition to the uncertainties about the extended stability of infliximab, it is not clear that stability data obtained with the originator molecule can be extrapolated to its biosimilar, especially in the current environment of mistrust vis-à-vis biosimilars, despite the strong similarity in the composition of the active ingredient and excipients. It therefore seemed useful to perform an extensive study on the stability of the infliximab biosimilar under ''in-use'' conditions.

Young et al. recently published a stability study of Remsima®[16]. The conditions of the study were very similar to ours: dilution in polyolefin NaCl bags at concentrations of 0.6, 0.84, and 1.88 mg/mL, at two temperatures, +4 °C and +25 °C (the latter only studied for 24 hours). Several complementary techniques were used to study physical and chemical stability, and biological stability was assessed by measuring the activity on a cell line (WeHi cells). The main difference with our study was that the period of storage was only seven days, thus not permitting a detailed characterization of the long-term evolution of the reconstituted solution.

We show here that extending the period of the study beyond seven days was instructive. No substantial changes occurred during the first seven days of storage, in complete agreement with Young et al. However, the changes observed after 15 and 30 days, although limited, suggest the beginnings of instability. This progressive instability in dilute solution seems to correspond to both hydrolysis and destabilization of the tertiary structure that may explain the trend of oligomerization. However, these changes were very minor, and were generally within the inter-batch variability.

Finally, from a practical point of view, a seven-day shelf life after reconstitution and dilution appears to be adequate. Similarly, as found for other antibodies, such as rituximab or trastuzumab [9—12], the stability after reconstitution of the biosimilar is greater than that reported for the original product (Remicade® in this case).

Conclusion

This study demonstrates that Remsima® is stable after reconstitution with WFI water and dilution in 0.9% NaCl, under sterile conditions, in polyolefin bags at the usual concentrations of 0.7 and 1.6 mg/mL for seven days 4 and 25 °C, as assessed by multiple complementary analytical methods. As previously demonstrated with other antibodies, the infliximab biosimilar Remsima® is more stable than stated in the original product specifications. The gradual appearance of oligomers associated with mild deglycanation of a minor variant and tertiary structure changes suggesting the beginning of instability after 7 days, remains very limited and within acceptable stability norms. However, the consequences of these minor changes on immunogenic risk remain unclear, and they raise complex methodological questions [24].

Acknowledgments

The authors would like to thank Biogaran laboratories for their generous gift of Remsima® vials, financial aid and for the text translation service.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

[1] De Groot AS, Scott DW. Immunogenicity of protein therapeutics. Trends Immunol 2007;28:482—90, http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2007.07.011.
[2] Sauerborn M, Brinks V, Jiskoot W, Schellekens H. Immunological mechanism underlying the immune response to recombinant human protein therapeutics. Trends Pharmacol Sci 2010;31:53—9, http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2009.11.001.
[3] Tovey Michael G, Lallemand L. Immunogenicity and other problems associated with the use of biopharmaceuticals n.d. http://taw.sagepub.com/content/2/3/113 (accessed April 14, 2016).
[4] Manning MC, Chou DK, Murphy BM, Payne RW, Katayama DS. Stability of protein pharmaceuticals: an update. Pharm Res 2010;27:544—75, http://dx.doi.org/10.1007/s11095-009-0045-6.
[5] Cordoba AJ, Shyong B-J, Breen D, Harris RJ. Non-enzymatic hinge region fragmentation of antibodies in solution. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2005;818:115—21, http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.12.033.
[6] Harn N, Allan C, Oliver C, Middaugh CR. Highly concentrated monoclonal antibody solutions: direct analysis of physical

structure and thermal stability. J Pharm Sci 2007;96:532—46, http://dx.doi.org/10.1002/jps.20753.

[7] Wang W. Instability, stabilization, and formulation of liquid protein pharmaceuticals. Int J Pharm 1999;185:129—88.

[8] Wang W. Protein aggregation and its inhibition in biopharmaceutics. Int J Pharm 2005;289:1—30, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.11.014.

[9] Paul M, Vieillard V, Da Silva Lemos R, Escalup L, Astier A. Long-term physico-chemical stability of diluted trastuzumab. Int J Pharm 2013;448:101—4, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.039.

[10] Paul M, Vieillard V, Roumi E, Cauvin A, Despiau MC, Laurent M, et al. Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1 mL polypropylene syringes for intravitreal administration. Ann Pharm Fr 2012;70:139—54, http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2012.03.006.

[11] Paul M, Vieillard V, Jaccoulet E, Astier A. Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab. Int J Pharm 2012;436:282—90, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.063.

[12] Bardo-Brouard P, Vieillard V, Shekarian T, Marabelle A, Astier A, Paul M. Stability of ipilimumab in its original vial after opening allows its use for at least 4 weeks and facilitates pooling of residues. Eur J Cancer Oxf Engl 2016;58:8—16, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.008.

[13] HAS. INFLECTRA REMSIMA SYNTHESE CT136978 CT13747; 2015 [http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2002279 (accessed March 14, 2016)].

[14] HAS. REMSIMA_21012015_AVIS_CT13741; 2015 [http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1775580 (accessed March 14, 2016)].

[15] ICH. Quality guidelines: ICH n.d. http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html (accessed April 12, 2016).

[16] Young BL, Khan MA, Chapman TJ, Parry R, Connolly MA, Watts AG. Evaluation of the physicochemical and functional stability of diluted REMSIMA® upon extended storage—a study compliant with NHS (UK) guidance. Int J Pharm 2015;496:421—31, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.016.

[17] Ikeda R, Vermeulen LC, Lau E, Jiang Z, Saha S, Reichelderfer M, et al. Stability of infliximab in polyvinyl chloride bags. Am J Health Syst Pharm 2012;69:1509—12, http://dx.doi.org/10.2146/ajhp1001.16.

[18] Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. Ann Pharm Fr 2011;69:221—31, http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2011.07.002.

[19] Vigneron J, Astier A, Trittler R, Hecq JD, Daouphars M, Larsson I, et al. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: an update. Ann Pharm Fr 2013;71:376—89, http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2013.06.002.

[20] Whitmire ML, Bryan P, Henry TR, Holbrook J, Lehmann P, Mollitor T, et al. Nonclinical dose formulation analysis method validation and sample analysis. AAPS J 2010;12:628—34, http://dx.doi.org/10.1208/s12248-010-9226-9.

[21] Lahlou A, Blanchet B, Carvalho M, Paul M, Astier A. Mechanically-induced aggregation of the monoclonal antibody cetuximab. Ann Pharm Fr 2009;67:340—52, http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2009.05.008.

[22] Hawe A, Kasper JC, Friess W, Jiskoot W. Structural properties of monoclonal antibody aggregates induced by freeze-thawing and thermal stress. Eur J Pharm Sci 2009;38:79—87, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2009.06.001.

[23] Jung SK, Lee KH, Jeon JW, Lee JW, Kwon BO, Kim YJ, et al. Physicochemical characterization of Remsima. mAbs. 2014;6:1163—77, http://dx.doi.org/10.4161/mabs.32221.

[24] Ben-Horin S, Heap GA, Ahmad T, Kim H, Kwon T, Chowers Y. The immunogenicity of biosimilar infliximab: can we extrapolate the data across indications? Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015;9:27—34, http://dx.doi.org/10.1586/17474124.2015.1091307.

Annales Pharmaceutiques Françaises (2017) 75, 30—39



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Long-term stability of dexamethasone and alizapride or ondansetron in sodium chloride 0.9% polyolefin bag at 5 ± 3 °C



Stabilité à long terme de la dexaméthasone en association avec de l'alizapride ou de l'ondansetron dans une solution de chlorure de sodium 0,9 % dans des poches de perfusion de polyoléfine conservées à 5 ± 3 °C

J. Simar[a], **M. Godet**[a,d], **J.-D. Hecq**[b,d,*], **M. Closset**[a], **P. Gillet**[b], **C. Langhendries**[b], **B. Bihin**[c], **J. Jamart**[c], **L. Galanti**[a,d]

[a] *Medical Laboratory, CHU UCL Namur, 1, avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium*
[b] *Department of Pharmacy, CHU UCL Namur, 1, avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium*
[c] *Scientific Support Unit, CHU UCL Namur, 1, avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium*
[d] *Drug Stability Research Group, CHU UCL Namur, 1, avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium*

Received 15 June 2016; accepted 9 August 2016
Available online 12 September 2016

KEYWORDS
Alizapride;
Dexamethasone;
Ondansetron;
HPLC;
Drug stability;
CIVA

Summary
Introduction. — The aim of the study was to investigate the long-term stability of dexamethasone 10 mg associated with alizapride 100 mg or ondansetron 8 mg in 100 mL of 0.9% sodium chloride solution stored at 5 ± 3 °C.
Method. — Solutions of 0.9% sodium chloride 100 mL in polyolefin bags ($n = 5$) containing approximately dexamethasone (DEX) 10 mg associated with alizapride (ALI) 100 mg or ondansetron (OND) 8 mg were prepared under aseptic conditions and stored about 30 days at 5 ± 3 °C. ALI, DEX and OND concentrations were measured by high-performance liquid chromatography (HPLC). Optic density measurement at different wavelengths, pH measurement and optic microscope observations were performed periodically during the storage. A forced degradation test with HCL 5M and NaOH 5M before and after heating at 100 °C was also performed. Solutions were considered stable if the 95% one-sided lower confidence limit of the concentration remains

* Corresponding author at: CHU UCL Namur, Department of Pharmacy, avenue Therasse, 1, 5530 Yvoir, Belgium.
E-mail address: jean-daniel.hecq@uclouvain.be (J.-D. Hecq).

http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.08.001

superior to 90% of the initial concentration or 95% of the initial concentration when any signs of physical instability exist as recently recommend.
Results. — The calibration was linear over the following range from 20 to 1.25 mg/100 mL for DEX, from 200 to 12.5 mg/100 mL for ALI and from 20 to 1.25 mg/100 mL for OND with a calculated correlation coefficient (r^2) of 0.998, 0.999 and 0.999, respectively. The inter- and intra-assay precision was below 10% for both mixtures. All formulations were physically stable during the storage. The lower confidence limit of the concentration for these solutions remains superior to 90% of the initial concentration at this date as recommended by the Food and Drug Administration (FDA) until 30 days.
Conclusion. — The HPLC method is specific and reproducible and can easily be adopted for monitoring the quality control in the production of DEX-ALI and DEX-OND bags. Solutions of DEX-ALI and DEX-OND were physically and chemically stable for 30 days in polyolefin bags stored at 5 ± 3 °C and could therefore be prepared in advance.

MOTS CLÉS
Alizapride ;
Dexaméthasone ;
Ondansetron ;
CLHP ;
Stabilité chimique ;
Unité centrale de reconstitution d'injectables

Résumé
Introduction. — Le but de cette étude est d'investiguer la stabilité à long terme de la dexaméthasone 10 mg associée à l'alizapride 100 mg ou l'ondansetron 8 mg dans 100 mL de NaCl 0,9 % stockés à 5 ± 3 °C.
Méthode. — Des solutions de NaCl 0,9 % dans des poches en polyoléfine (n = 5) contenant approximativement 10 mg de dexaméthasone (DEX) associé à 100 mg d'alizapride (ALI) ou 8 mg d'ondansetron (OND) ont été préparées dans des conditions aseptiques et stockées pendant 30 jours à 5 ± 3 °C. Les concentrations de ALI, DEX et OND ont été mesurées par chromatographie liquide haute performance (CLHP). La densité optique mesurée à différentes longueurs d'onde, la mesure du PH et l'observation au microscope optique ont été effectués périodiquement durant le stockage. Un test de dégradation forcée avec de l'HCL 5M et du NaOH 5M avant et après chauffage à 100 °C a également été réalisé. Les solutions étaient considérées comme stables lorsque la limite inférieure de confiance à 95 % pour la concentration restait supérieure à 90 % de la concentration initiale ou à 95 % de la concentration initiale lorsque des signes d'instabilité physique étaient présents, ainsi que le suggèrent les dernières recommandations.
Résultats. — La calibration était linéaire pour la gamme de mesures de 20 à 1,25 mg/100 mL pour DEX, 200 à 12,5 mg/100 mL pour ALI et 20 à 1,25 mg/100 mL pour OND avec un coefficient de corrélation (r^2) calculé à 0,998, 0,999 et 0,999 respectivement. La reproductibilité inter- et intra-essai était inférieure à 10 % pour les 2 mélanges. Les solutions étaient physiquement stables pendant le stockage. Les limites inférieures de confiance des concentrations sont restées supérieures à 90 % de la concentration initiale ainsi que le recommande la Food and Drug Administration (FDA) jusqu'au jour 30.
Conclusion. — La méthode HPLC est spécifique et reproductible et peut être facilement adoptée pour contrôler la qualité lors de la production des perfusions de DEX-ALI et DEX-OND. Les solutions de DEX-ALI et DEX-OND étaient physiquement et chimiquement stables pendant 30 jours dans des sacs en polyoléfine stockés à 5 ± 3 °C et peuvent donc être préparées à l'avance.

Introduction

Despite the relevant progress achieved in the last 20 years [1], vomiting and especially nausea continue to be two of the most distressing side effects of cancer chemotherapy.

Alizapride is a substituted benzamide similar to metoclopramide used to control nausea and vomiting and dexamethasone a corticosteroid with mainly glucocorticoid activity and antiemetic properties [2]. Ondansetron is a 5-HT3-receptor antagonist with antiemetic activity.

The combination of dexamethasone plus alizapride is used for the prevention of nausea and vomiting induced by multiple-day cisplatin chemotherapy. In the other hand, the combination of dexamethasone and ondansetron is used for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy [1].

Various high-performance liquid chromatography assays are described to measure the concentration of these molecules [3—9].

The preparation of intravenous treatments by a centralized intravenous admixtures service (CIVAS) contributes to the global management of treatment by providing ready-to-use injectable drugs with acceptable physicochemical and bacteriological quality and by relieving nursing staff from the tasks of infusion preparation [10—12].

Unfortunately, few data are available about the compatibility and long-term stability of dexamethasone in combination with alizapride [13] or ondansetron in 0.9% sodium chloride solution [14].

The aim of this study was to investigate the long-term stability of dexamethasone 10 mg associated with alizapride 100 mg or ondansetron 8 mg in 100 mL of 0.9% sodium chloride solution stored at $5 \pm 3\,^{\circ}$C.

Materials and methods

Solution preparation

Commercially available ampoules of dexamethasone phosphate sodium (Aacidexam 5 mg 1 mL, lot 796289, Aspen Pharma, Dublin, Ireland) and alizapride hydrochloride (Litican® 50 mg 2 mL lot AY0036Y011, Sanofi, Diegem, Brussel, Belgium) were injected into 100 mL Viaflo (lot 15F09G61, Baxter, Lessines, Belgium) polyolefin bags containing 0.9% sodium chloride injection in a laminar-airflow hood to produce solutions containing approximately 10 and 100 mg/100 mL of dexamethasone phosphate sodium and alizapride hydrochloride, respectively.

In an other hand, the ampoules of dexamethasone phosphate sodium and ondansetron hydrochloride (Zofran® 8 mg 2 mL lot 4521, GSK, Wavre, Belgium) were also injected into others 100 mL Viaflo (lot 15F09G61, Baxter, Lessines, Belgium) polyolefin bags containing 0.9% sodium chloride injection in a laminar-airflow hood to produce solutions containing approximately 10 and 8 mg/100 mL of dexamethasone phosphate sodium and ondansetron hydrochloride, respectively.

Standard solution

As no reference standard for dexamethasone phosphate sodium, alizapride hydrochloride and ondansetron hydrochloride were available, the same commercial ampoules were used as standards. Each working day, stock solutions at 40 mg/100 mL of dexamethasone, 40 mg/100 mL of ondansetron and 400 mg/100 mL of alizapride hydrochloride were prepared in NaCl 0.9%. These solutions were used for the preparation of standard solution, diluted extemporaneously in distilled water and containing 20, 15, 10 and 5 mg/100 mL for dexamethasone phosphate sodium, 200, 150 to 100 and 50 mg/100 mL of alizapride hydrochloride and 20, 15, 10 and 5 mg/100 mL of ondansetron hydrochloride.

Quality control solution

For OND-DEX, quality controls were prepared form stock solution to contain 17.5 mg/100 mL, 12 mg/100 mL and 8 mg/100 mL of OND and DEX.

For ALI-DEX, quality controls were prepared form stock solutions to contain 175 mg/100 mL, 120 mg/100 mL and 80 mg/100 mL of ALI and 17.5 mg/100 mL, 12 mg/100 mL and 8 mg/100 mL of DEX.

Assay of control solutions at 3 different levels of concentration of OND and DEX (17.5 mg/100 mL, 12 mg/100 mL, and 8 mg/100 mL) or ALI and DEX (175 mg/100 mL, 120 mg/100 mL, 80 mg/100 mL and 17.5 mg/100 mL, 12 mg/100 mL, 8 mg/100 mL, respectively) were undertaken to calculate the within and the between day variation.

Chromatographic conditions

A high-performance liquid chromatography (HPLC) system connected to DAD detector (Acquity, Waters Association, Milford, MA, USA) and a processing module (Empower 2 Software, Waters Association) was used.

The chromatographic separations were performed on a reversed phase column Platinum EPS 100A C18, 3 μm, 53 × 7 mm (Rocket, Alltech associates, Deerfield, USA) with a mobile phase containing 50% of ammonium acetate (Merck, Darmstadt, Germany) 5 mM and 50% of acetonitrile (The Biosolve Company, Lexington, MA, USA) at PH 5.

The flow rate was set at 1 mL/min, the column temperature at 30 °C and the wavelength at 241 nm [3].

Physical stability

Visual compatibility was defined as the absence of particulate formation, haze, precipitation, color change and gas evolution [15].

Various tests were conducted to detect any particle contamination.

Each sample was visually inspected with unaided eye, in front of a black and white background.

The optic densities were measured with a spectrophotometer (Genesys 10 UV, Spectronic Unican) at 350 nm, 410 nm and 550 nm to detect subvisible particles [16].

The sample were also centrifuged at 3000 rpm for 8 minutes to observe the pellet with an optic microscope 10× (Carl Zeiss, Germany), looking for crystals.

The pH of each solution was measured with a glass electrode pH meter (InoLab, WTW GmbH, Weilheim, Germany).

Chemical stability

Validation of the HPLC method

The method was validated on the basis of linearity, precision, repeatability and limit of detection and quantification.

Precision of the method

Assay of control solutions at 3 different levels of concentration of OND and DEX (approximately 17.5 mg/100 mL, 12 mg/100 mL, and 8 mg/100 mL) or ALI and DEX (165 mg/100 mL, 110 mg/100 mL, 70 mg/100 mL and 17.5 mg/100 mL, 12 mg/100 mL, 8 mg/100 mL, respectively) were undertaken to calculate the within and the between day variation.

Linearity of analytical response

Linearity was evaluated by serial dilution ($n = 9$) of OND and ALI with DEX and NaCl 0.9%.

Stability indication

The stability-indicating capability of the chromatographic method was assessed using partially decomposed solutions of drugs. The DEX-ALI and DEX-OND solutions were degraded by heating at 100 °C for 15, 30, 45 and 60 minutes under initial, acidic (HCl) and basic (NaOH) conditions (Figs. 1—4).

Stability study

Five bags of 0.9% sodium chloride 100 mL containing 10 mg of DEX associated with 100 mg of ALI as well as five bags of 0.9% sodium chloride 100 mL containing 10 mg of DEX and 8 mg of OND were prepared under aseptic conditions and stored about 30 days at 5 ± 3 °C. Immediately after preparation of the bags (day 0) and after 1, 2, 3, 4, 7, 9, 11, 14, 16, 18, 21, 23, 25, 28, 30 days, 2 mL of solution from each bag were withdrew using 5 mL polypropylene plastic syringes (Terumo, Haasrode, Belgium) to put in vials which were frozen at −70 °C.

On the day of the analysis, all the vials were allowed to thaw at room temperature. Concentrations of DEX-OND and DEX-ALI were determined in triplicate in each bag.

Statistical analysis

As recommended by the US Food and Drug Administration, solutions were considered stable if the one-sided 95% confidence interval on the mean concentration remains superior to 90% of the initial concentration [17] or 95% of the initial concentration when any signs of physical instability exist as recently recommended [18].

Table 1 Intra- and inter-day repeatability for each molecule.
Répétabilité intra- et inter-essai pour chaque molécule.

Repeatability (n = 10)						
Concentration Mean ± SD (%)	Intra-day			Inter-day		
Alizapride	72.9 ± 0.62 (0.85)	96.1 ± 0.55 (0.57)	139.9 ± 2.47 (1.77)	72.4 ± 0.87 (1.20)	112.2 ± 1.18 (1.05)	165.6 ± 1.92 (1.16)
Dexamethasone	7.9 ± 0.05 (0.63)	12.1 ± 0.07 (0.58)	17.8 ± 0.12 (0.67)	7.3 ± 0.06 (0.82)	11.0 ± 0.03 (0.27)	17.5 ± 0.06 (0.34)
Ondansetron	7.8 ± 0.08 (1.03)	11.9 ± 0.1 (0.84)	17.3 ± 0.12 (0.96)	7.8 ± 0.03 (0.38)	12.1 ± 0.07 (0.59)	17.8 ± 0.06 (0.34)

Table 2 Relative concentration of dexamethasone phosphate sodium and alizapride hydrochloride expressed as percentage of the initial concentration.
Concentration relative du phosphate sodique de dexaméthasone et du chlorhydrate d'alizapride, exprimé en pourcentage de la concentration initiale.

	Dexamethasone phosphate sodium		Alizapride hydrochloride	
Initial concentration	9.09 mg/100 mL		90.91 mg/100 mL	
	Mean relative concentration (n = 5)	Lower limit	Mean relative concentration (n = 5)	Lower limit
0	100.4	100.0	100.5	100.0
1	100.0	99.9	100.1	99.9
2	99.8	99.7	99.9	99.9
3	99.8	99.6	100.1	99.8
4	99.8	99.5	100.0	99.8
7	99.9	99.1	100.2	99.6
9	100.7	98.9	100.8	99.5
11	101.2	98.6	101.5	99.4
14	101.4	98.2	101.3	99.2
16	100.2	98.0	100.4	99.1
18	102.2	97.7	103.1	99.0
21	100.8	97.3	101.7	98.9
23	99.9	97.1	100.8	98.8
25	99.7	96.8	100.8	98.7
28	103.1	96.4	103.9	98.5
30	100.6	96.2	101.8	98.4

Lower limit: lower limit of the one-sided 95% confidence interval on the mean.

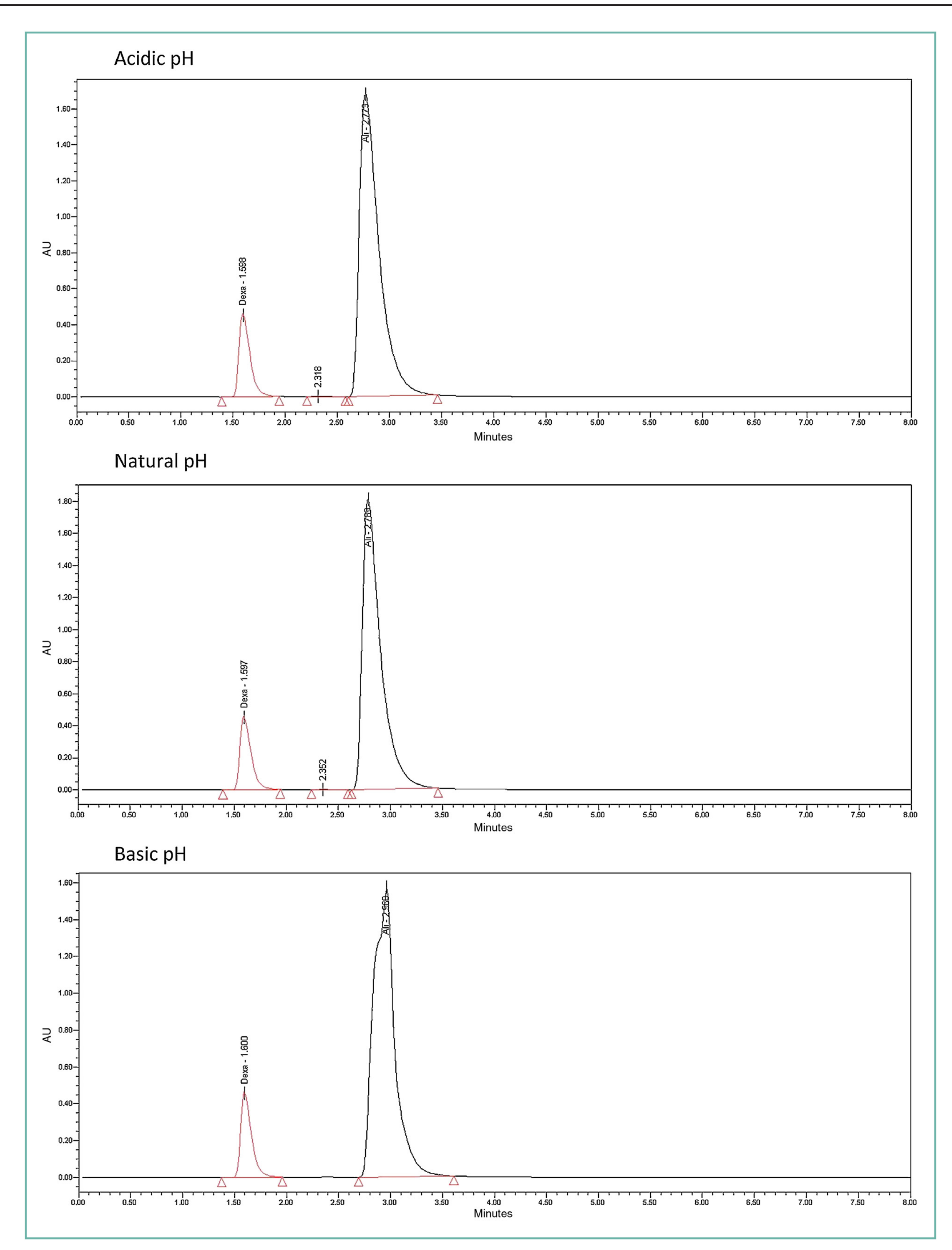


Figure 1. Alizapride & dexamethasone chromatograms. Chromatogram showing degradation test before heating, at acidic, natural and basic pH.
Alizapride & dexaméthasone chromatogrammes. Chromatogrammes des tests de dégradation avant chauffage en milieu acide, neutre et basique.

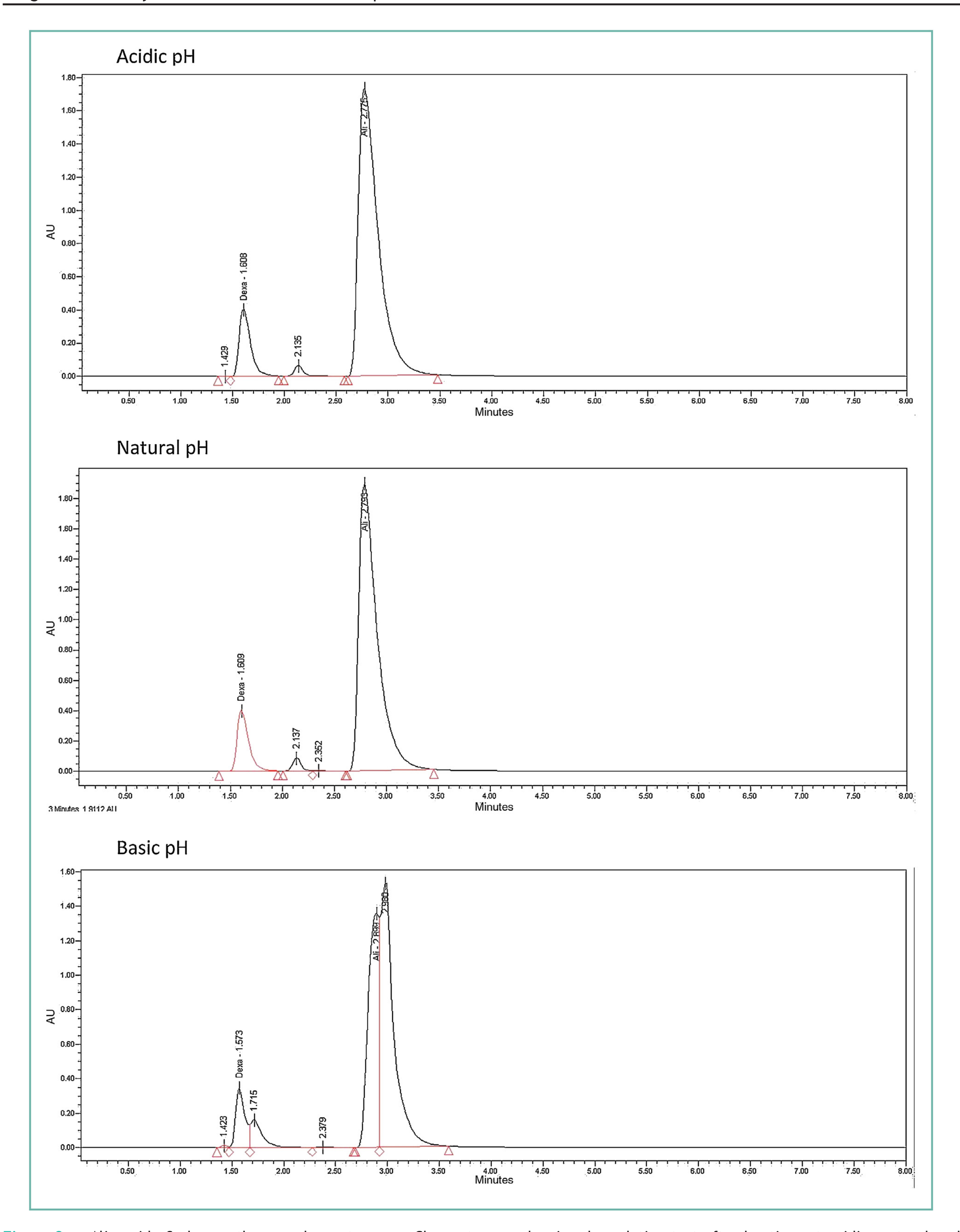


Figure 2. Alizapride & dexamethasone chromatograms. Chromatogram showing degradation test after heating, at acidic, natural and basic pH.

Alizapride & dexaméthasone chromatogrammes. Chromatogrammes des tests de dégradation après chauffage en milieu acide, neutre et basique.

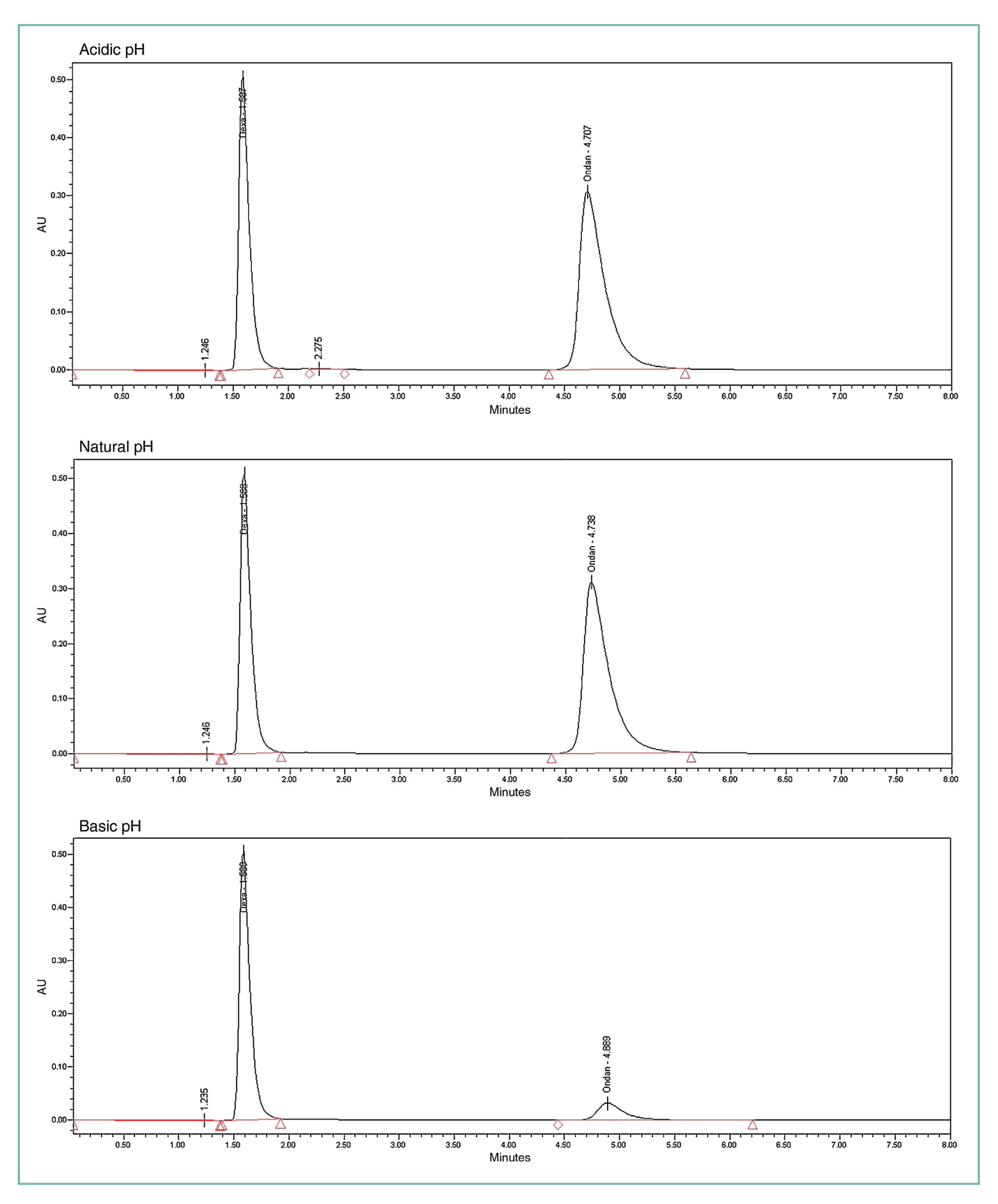


Figure 3. Ondansetron & dexamethasone chromatograms. Chromatogram showing degradation test before heating, at acidic, natural and alkaline pH.

Ondansetron & dexaméthasone chromatogrammes. Chromatogrammes des tests de dégradation avant chauffage en milieu acide, neutre et basique.

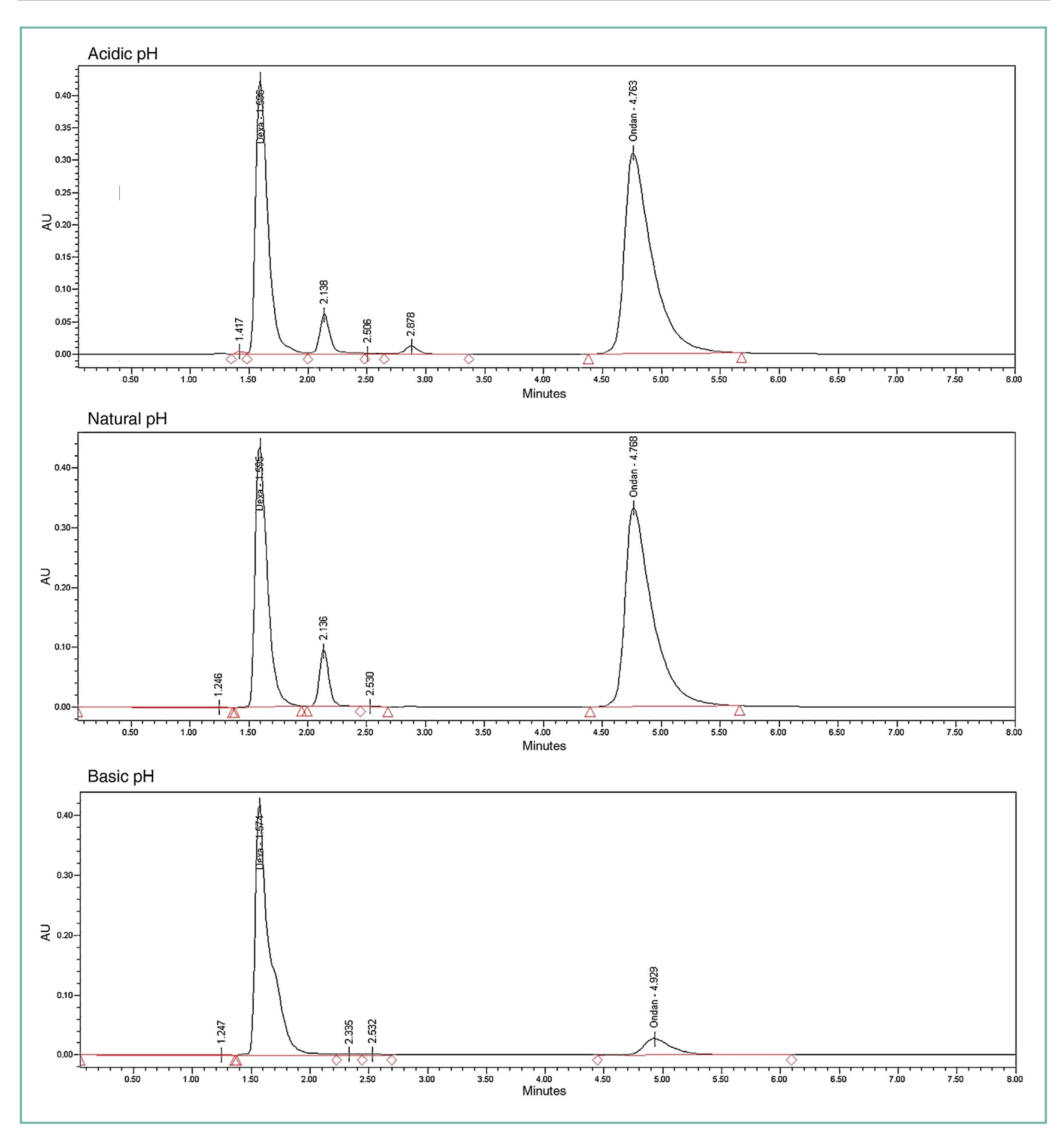


Figure 4. Ondansetron & dexamethasone chromatograms. Chromatogram showing degradation test after heating, at acidic, natural and alkaline pH.
Ondansetron & dexaméthasone chromatogrammes. Chromatogrammes des tests de dégradation après chauffage en milieu acide, neutre et basique.

Results and discussion

Validation of the method

The calibration was linear over the following range: 20—1.25 mg/100 mL for DEX, 200—12.5 mg/100 mL for ALI and 20—1.25 mg/100 mL for OND with a calculated correlation coefficient (r^2) of 0.998, 0.999 and 0.999, respectively. The inter- and intra-assay precision was added for each molecule (Table 1).

Degradation test proved no interfering peaks with ondansetron and dexamethasone in all conditions and with alizapride in natural and acidic pH. In basic pH, we observed a co-elution of two peaks with alizapride before heating

Table 3 Relative concentration of dexamethasone phosphate sodium and ondansetron hydrochloride expressed as percentage of the initial concentration.
Concentration relative du phosphate sodique de dexaméthasone et du chlorhydrate d'ondansetron, exprimé en pourcentage de la concentration initiale.

	Dexamethasone phosphate sodium		Ondansetron hydrochloride	
Initial concentration	8.47 mg/100 mL		6.78 mg/100 mL	
	Mean relative concentration ($n = 5$)	Lower limit	Mean relative concentration ($n = 5$)	Lower limit
0	100.2	100.0	100.1	100.0
1	100.2	99.9	100.4	100.0
2	99.9	99.8	100.1	99.9
3	99.9	99.7	100.0	99.9
4	99.9	99.6	99.9	99.9
7	99.9	99.4	99.9	99.7
9	100.2	99.2	100.0	99.7
11	100.2	99.0	100.1	99.6
14	99.9	98.8	101.1	99.5
16	100.1	98.6	100.0	99.4
18	99.9	98.4	99.9	99.4
21	100.0	98.1	100.3	99.2
23	100.1	98.0	100.4	99.2
25	100.2	97.8	100.1	99.1
28	100.2	97.5	100.5	99.0
30	100.1	97.3	100.4	98.9

Lower limit: lower limit of the one-sided 95% confidence interval on the mean.

and with dexamethasone and alizapride after heating. Nevertheless, these co-elutions did not interfere with the concentration measurements, the pH values of the mixture remaining stable and lower than these observed in basic conditions (Figs. 1—4).

Physical stability

All formulations were physically stable during the storage. There was no color change, turbidity, precipitation or opacity observed during the storage at 5 ± 3 °C. No significant change in pH values (mean ± SD = 5.28 ± 0.09, Min 5.12, Max 5.92 and 6.00 ± 0.03, Min 5.96, Max 6.08 for DEX-OND and DEX-ALI, respectively) or optic density was observed during the study. Any crystals were seen by microscopic analysis.

Chemical stability

Concentration of DEX-OND and DEX-ALI admixtures remained unchanged during the 30 days of the study (Tables 2 and 3). These solutions could be considered chemically stable as the lower limit of the 95% confidence interval on the mean concentration does not fall under 90% of the initial concentration.

No sterility test was performed.

Conclusion

Preparation of antiemetic drugs by a CIVAS contributes to the global management of cancer treatment by providing ready-to-use injectable drugs with acceptable physicochemical quality and by relieving nursing staff from the tasks of infusion preparation [10,11,19].

This study proved the physicochemical stability of two antiemetic admixtures used in patients having chemotherapy. Indeed, admixtures of DEX 10 mg/100 mL with ALI 100 mg/100 mL on one hand and OND 8 mg/100 mL in the other hand were physicochemically stable for 30 days in NaCl 0.9% polyolefin bag stored at 5 ± 3 °C.

No sterility test was performed.

The HPLC method is specific and reproducible and can be easily adopted for monitoring the quality control in the production of DEX-OND and DEX-ALI bags.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

[1] Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol 2010;21(Suppl. 5):v232—43.
[2] Sweetman SC, editor. Martindale: the complete drug reference. 36th ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2009.
[3] Evrard B, Ceccato A, Gaspard O, Delattre L, Delporte JP. Stability of ondansetron hydrochloride and dexamethasone sodium

phosphate in 0.9% sodium chloride injection and in 5% dextrose injection. Am J Health Syst Pharm 1997;54:1065—8.

[4] Stewart JT, Warren FW, King DT, Venkateshwaran TG, Ponder GW, Fox JL. Stability of ondansetron hydrochloride, doxorubicin hydrochloride, and dacarbazine or vincristine sulfate in elastomeric portable infusion devices and polyvinyl chloride bags. Am J Health Syst Pharm 1997;54:915—20.

[5] Bourdon F, Lecoeur M, Odou P, Vaccher C, Foulon C. Complementarity of UV-PLS and HPLC for the simultaneous evaluation of antiemetic drugs. Talanta 2014;120:274—82.

[6] Trissel LA, Xu Q, Martinez JF, Fox JL. Compatibility and stability of ondansetron hydrochloride with morphine sulfate and with hydromorphone hydrochloride in 0.9% sodium chloride injection at 4, 22, and 32 °C. Am J Hosp Pharm 1994;51:2138—42.

[7] Chung KC, Moon YSK, Chin A, Ulrich RW, Gill MA. Compatibility of ondansetron hydrochloride and piperacillin sodium-tazobactam sodium during simulated Y-site administration. Am J Health Syst Pharm 1995;52:1554—6.

[8] Tamaro I, Aprile S, Giovenzana GB, Grosa G. Development and validation of a stability-indicating HPLC-UV method for the determination of alizapride and its degardation products. J Pharm Biomed Anal 2010;51(5):1024—31.

[9] Stewart JT, Warren FW, King DT, Venkateshwaran TG, Ponder GW, Fox JL. Stability of ondansetron hydrochloride and 12 medications in plastic syringes. Am J Health Syst Pharm 1999;55:2630—4.

[10] Koundalijan J. Setting up a CIVAS. In: Needle R, Sizer T, et al., editors. The CIVAS handbook. 1st ed. London: Pharmaceutical Press; 1998. p. 1—5.

[11] Hecq JD. Ten years of European hospital pharmacy history: centralized intravenous additives services. Eur J Hosp Pharm 2004;10(6):47.

[12] Hecq JD. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. Ann Pharm Fr 2011;69:30—7.

[13] Huvelle S, Godet M, Gillet P, Jamart J, Galanti L, Hecq JD. Compatibilité physique d'un mélange de dexaméthasone et d'alizapride dans des poches souples de 100 mL de NaCl 0,9 % pour perfusion. J Pharm Belg 2015;97:38—9.

[14] Rolin C, Hecq JD, Vanbeckbergen D, Jamart J, Galanti L. Effects of freezing and microwave thawing on the stability an ondansetron/dexamethasone mixture stored in dextrose 5% polyolefin bags. Ann Pharmacother 2011;45:130—1.

[15] Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 17th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacy; 2013.

[16] Lahlou A, Blanchet B, Carvalho M, Paul M, Astier A. Mechanically-induced aggregation of the monoclonal antibody cetuximab. Ann Pharm Fr 2009;67(5):340—52.

[17] Food and Drug Administration. Guideline for submitting documentation for stability studies of human drugs and biologics. Rockville, Maryland: Food and Drug Administration; 1987. p. 551—79.

[18] Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. Ann Pharm Fr 2011;69:221—31.

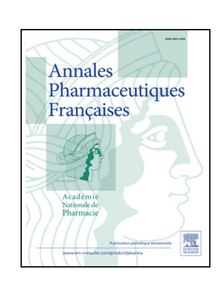
[19] Hecq JD, Godet M, Jamart J, Bihin B, Galanti L. The long-term chemical stability of injectable drugs reconstituted in Hospital Pharmacy. J Pharm Belg 2015;(3):36—44.

Annales Pharmaceutiques Françaises (2017) 75, 40—44



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Stability studies on florfenicol using developed derivative spectrophotometric methods



Études de stabilité du florfénicol par utilisation de méthodes spectrométriques dérivées

M.M. Elimam [a], S.W. Shantier [a,*], E.A. Gadkariem [a], M.A. Mohamed [a], Z. Osman [b]

[a] *Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Khartoum, PO Box 1996, Khartoum, Sudan*
[b] *Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Khartoum, P.O. Box 1996, Khartoum, Sudan*

Received 15 May 2016; accepted 20 July 2016
Available online 24 August 2016

KEYWORDS
Derivative spectrophotometry;
Florfenicol;
Stability studies

Summary
Objectives. — This study aims to investigate the stability of florfenicol using previously developed derivative spectrophotometric methods (D^1 and D^2).
Methods. — The studied stability-indicating pararmeters included alkali (NaOH, 1 M), acid (HCl, 1 M), pH changes (buffer pH 2.2—11), temperature (80 °C and 100 °C at pH 10) and light.
Result. — A constructed pH profile for the drug degradation rate revealed a significant effect of pH on the drug stability between pH ranges 8 and 11. The obtained profile indicated first order dependence of K_{obs} on [OH^-]. Arrhenius plot at pH 10 was found linear at temperatures 80 °C and 100 °C with estimated activation energy of 19.35 kcal/mol. The calculated rate constant (K_{obs}), $t_{1/2}$ and t_{90} at 25 °C were found to be 1.8×10^{-3} h, 385 h and 58.3 h, respectively. The photostability of florfenicol was also studied by exposing the drug solution to direct sunlight during mid-day time.
Conclusion. — The obtained results reflected the instability of florfenicol under the study conditions.

* Corresponding author.
E-mail address: sshantier@yahoo.com (S.W. Shantier).

http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.07.003
0003-4509/

MOTS CLÉS
Dérivé spectrophotométrie ;
Florfénicol ;
Études de stabilité

Résumé
Objectifs. — Cette étude a pour but d'enquêter la stabilité du florfénicol en utilisant les méthodes précédemment développées sur les dérivées de spectrophotométrie (D^1 et D^2).
Méthodes. — Les paramètres de la stabilité indicateurs étudiée inclus un alcalin (NaOH, 1 M), acide (HCl, 1 M), pH changements (tampon pH 2,2—11), température (80 °C et 100 °C au pH 10) et lumière.
Résultats. — Un profil de pH construit pour le taux de dégradation du médicament a révélé un effet significatif de pH sur la stabilité du médicament entre pH 8—11. Le profil obtenu a indiqué une dépendance de premier ordre de K_{obs} sur [OH$^-$]. Le plan d'Arrhenius sur pH 10 a trouvé une linéarité de températures de 80 °C et 100 °C avec de l'énergie d'activation estimée de 19 kcal/mol. Le taux constant calculé (K_{obs}), $t_{1/2}$ et t_{90} a 25 °C ont été trouvés équivalent à $1,8 \times 10^{-3}$ heures, 385 heures et 58,3 heures, respectivement. La photostabilité du florfénicol a été aussi étudiée exposant le médicament directement à la lumière du soleil durant la journée (à midi).
Conclusion. — Les résultats obtenus reflètent l'instabilité du florfénicol sous les conditions de l'étude.

Introduction

Florfenicol (Fig. 1) is a fluorinated synthetic analog of thiamphenicol [1]. Florfenicol is currently indicated for the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica* (Pasteurella), *Pasteurella amultocida* and *Haemophilussomnus* for treatment of bovine interdigital phlegmon (foot rot, acute interdigital necrobacillosis, infectious pododermatitis) associated with *Fusobacterium necrophorum* and *Bacteroides melaninogenicus*.

Florfenicol is also used in aquaculture, and is licensed for use in the United States for the control of enteric septicemia in catfish [2].

Literature review revealed different methods for the analysis of florfenicol [3—8]. However, most of these methods were applied for the analysis of florfenicol in biological fluids.

Derivative spectrophotometric methods have proved to be accurate stability-indicating methods [9]. Therefore, the aim of our work is to study the effect of different factors affecting the stability of florfenicol using our recently developed derivative spectrophotometric methods applied for its quantitative analysis [10].

Figure 1. Chemical structure of florfenicol.
Structure chimique du florfénicol.

Experimental

Apparatus

UV spectrophotometric studies were carried out on Shimadzu UV — 1800ENG240V, (Kyoto, Japan). The operating conditions were as follows:

- wavelength range: 250—400 nm;
- scan speed: medium, 0.2 nm/s.

Reference, sample and reagents

Florfenicol reference standard was kindly provided by colleagues in King Saudi Arabia. Florfenicol sample (Norflor® injection solution, 300 mg/mL) was obtained from Schering-Plough Santé Animale, La Grindoliere, Serge, France. Disodium orthophosphate, sodium hydroxide and hydrochloric acid (36%; 1.18 g/mL) were obtained from British Drug House (BDH), Poole, England. Mcllvaine universal buffer (pH range 2.2—8) and phosphate buffer (pH range 9—11) were prepared according to methods in references [11,12].

Preparation of sample stock solution

One milliliter of florfenicol solution was accurately pipetted and transferred into 100 mL volumetric flask. The volume was completed to mark with distilled water. One milliliter of the resultant solution was further diluted to 100 mL with distilled water (solution A; 30 µg/mL).

Procedures

Effect of alkali and acid (1 M NaOH; 1 M HCl) on florfenicol stability

Aliquots of solution A (2 mL) were transferred into four stoppered glass tubes. One milliliter of 1 M NaOH was added

to each tube. The volume of one tube was completed to 10 mL with distilled water and monitored with the developed methods. The other three tubes were heated in a boiling water bath at 10 minutes heating time interval. The reaction was then quenched by cooling and the volumes were completed to 10 mL with distilled water. The solutions were monitored using the developed methods.

The same procedure was repeated using 1 M HCl instead of NaOH to study the effect of the acid on the stability of florfenicol.

Effect of pH changes on florfenicol stability

Aliquots of solution A (2 mL) were transferred into a set of stoppered glass tubes. One milliliter of phosphate buffer was added to each tube to obtain pH values ranged between 2.2 and 11. The solutions were heated in a boiling water bath at suitable time intervals (10 minutes). The reaction was then quenched by cooling and the volumes were completed to 10 mL with distilled water. The decomposition kinetics was monitored using the developed derivative spectrophotometric methods. The rate constant for each reaction mixture was calculated from the plot of log [%remained drug] vs. time.

Effect of temperature on the drug stability

Aliquots of solution A (2 mL) were transferred into four stoppered glass tubes. One milliliter of the phosphate buffer (pH 10) was added to each tube. The volume of one tube was completed to 10 mL with distilled water, then the first and second derivative spectra of the solution were recorded. The other three tubes were heated at 80 °C at suitable time intervals (10 minutes). The reaction was then quenched with cooling and the volumes were completed to 10 mL with distilled water. The decomposition kinetics was monitored with the derivative spectrophotometric methods. The same procedure was repeated at 100 °C.

Effect of sunlight

Two milliliters of solution A was transferred into stoppered glass tube and the volume was completed to 10 mL with distilled water (6 μg/mL). The solution was exposed to sunlight at mid-daytime, and the photodegradation was monitored using the developed methods at time ranging between 1 and 4 hours.

Results and discussion

A stable drug is of great concern to the pharmaceutical quality control analyst. Many drugs are derivatives of carboxylic acid or contain functional groups based on this moiety (esters, amide, etc.), which are generally liable to chemical and/or photochemical reactions [13].

For any drug stability studies, a validated stability-indicating method that can distinguish the active ingredient from its degradation products is the first and major requirement by the International Conference on Hormonization (ICH) [14]. Prior to the development of derivative spectroscopy, chromatography was the most frequent used method for stability studies.

Derivative spectrophotometry is an analytical technique, which differentiates the normal spectrum by mathematical transformation of spectral curve into a derivative (first- or higher derivatives). This technique usually improves resolution bands, eliminates the influence of background or matrix and provides more defined fingerprints than traditional ordinary or direct absorbance spectra, since it enhances the detectability of minor spectral features [15].

Therefore, the development of derivative spectroscopy presents the analyst with a simple and accurate stability-indicating method for drug analysis.

Referring to the structure of florfenicol, it is expected to undergo chemical degradation through amide hydrolysis (pH and/or temperature dependant hydrolysis).

Effect of alkali and acid on florfenicol stability

The reported first and second derivative spectra of florfenicol [10] showed absorption peaks at 274 nm and 281 nm, respectively. Treatment of this solution with 1 M NaOH resulted in an immediate change of the peak shape (Fig. 2).

The effect of different alkali concentrations coupled with different heating time intervals was studied. The study condition, which gave measurable degradation rate with good linearity, was found to be 1 M NaOH with 10 minutes heating time interval. The reported UV scanning of the first and second derivative spectra of alkali-treated florfenicol solution reflected a decrease in its peaks at 274 nm and 281 nm, respectively with consequent formation of degradation product at 325 nm and 340 nm, respectively (Figs. 3 and 4).

The degradation rate constant and subsequently the $t_{½}$ and t_{90} were calculated from the linear regression data of log %remained drug vs. heating time for three time intervals (Fig. 5; Table 1). The degradation rate was found to increase with increased heating time.

Florfenicol spectrum was not affected by the addition of different concentrations of hydrochloric acid even at high temperatures. This indicates the stability of its chromophoric system in the acidic media.

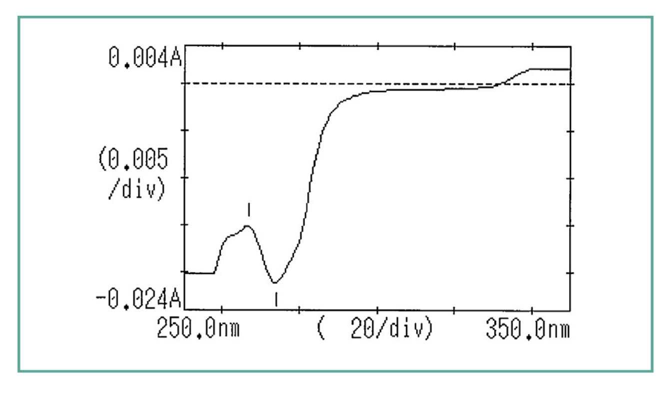


Figure 2. First derivative spectrum for alkali-treated florfenicol (1 M NaOH at zero time).
Spectre en dérivée première du florfénicol traité en milieu alcalin (1 M NaOH au temps zéro).

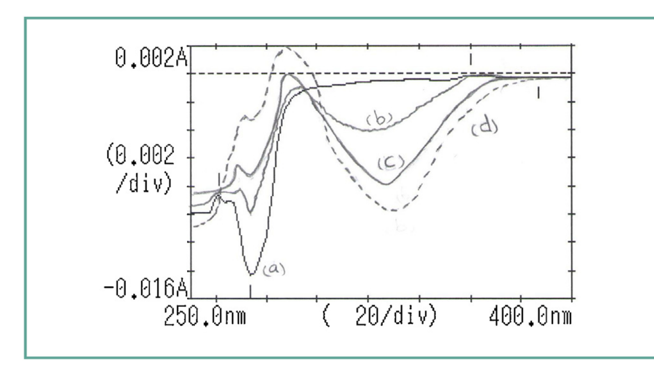


Figure 3. First derivative spectra for alkali-treated florfenicol. a: degraded florfenicol (10 minutes heating); b: degraded florfenicol (20 minutes heating); c: degraded florfenicol (30 minutes heating); d: degraded florfenicol (40 minutes heating).
Spectre en dérivée première du florfénicol traité en milieu alcalin (1 M NaOH). a : florfénicol dégradé (10 minutes de chauffage) ; b : florfénicol dégradé (20 minutes de chauffage) ; c : florfénicol dégradé (30 minutes de chauffage) ; d : florfénicol dégradé (40 minutes de chauffage).

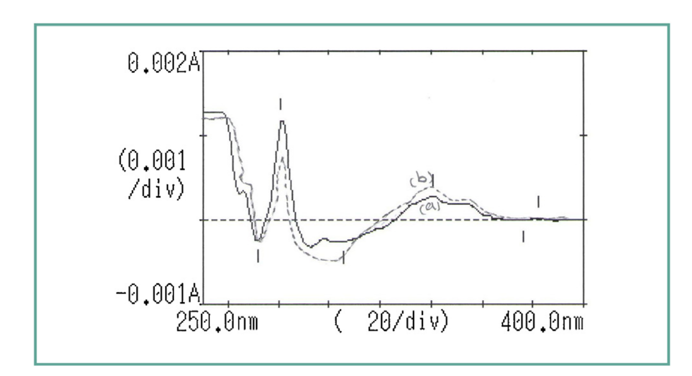


Figure 4. Second derivative spectra for alkali-treated florfenicol. a: degraded florfenicol (30 minutes heating); b: degraded florfenicol (40 minutes heating).
Spectres en dérivée seconde du florfénicol traité en milieu alcalin. a : florfénicol dégradé (30 minutes de chauffage) ; b : florfénicol dégradé (40 minutes de chauffage).

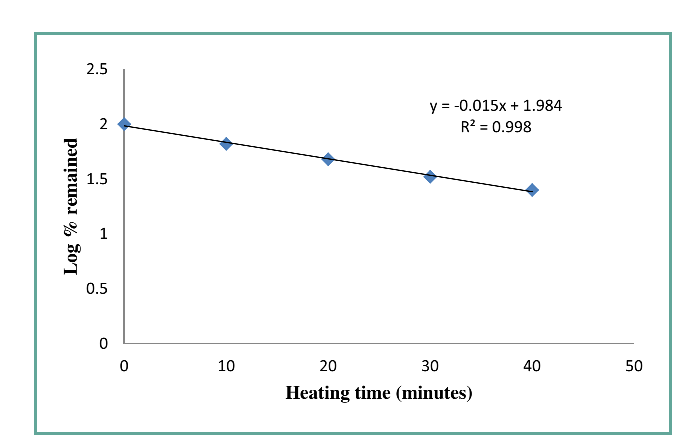


Figure 5. Effect of 1 M NaOH on florfenicol stability.
Effet de NaOH 1 M sur la stabilité du florfénicol.

Table 1 Slope, K_{obs}, $t_{1/2}$ and t_{90} for florfenicol degradation in 1 M NaOH at 100 °C.
Pente, K_{obs}, $t_{1/2}$ et t_{90} pour la dégradation du florfénicol dans NaOH 1 M à 100 °C.

Slope	K_{obs}	$t_{1/2}$ (minutes)	t_{90} (minutes)
0.015	0.035	19.80	3.00

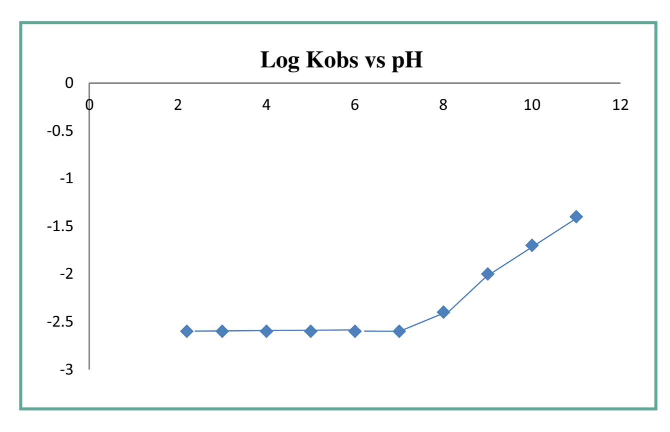


Figure 6. pH profile for florfenicol degradation at 100 °C (pH 2.2—11).
Profil de pH pour la dégradation de florfénicol à 100 °C (pH 2,2 à 11).

Effect of pH changes on florfenicol stability

The stability of florfenicol between the pH range 2.2 and 11 was monitored by the developed derivative spectrophotometric methods. The plot of log K_{obs} (degradation rate constant) vs. pH gave a positive slope value on the alkaline side. This suggests a first order dependence of K_{obs} on $[OH^-]$. The plotted pH profile (Fig. 6) resembles the BCD subtype in the generalized polygon [16], where the magnitude of K_{obs} increased rapidly at higher pH values.

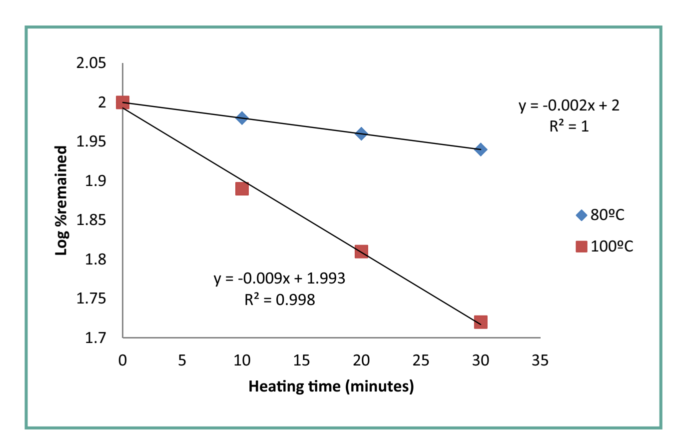


Figure 7. Time-course for florfenicol degradation on phosphate buffer (pH 10) at different temperatures.
Évolution temporelle de la dégradation du florfénicol dans un tampon phosphate (pH 10) à différentes températures.

Table 2 K_{obs}, $t_{1/2}$ and t_{90} values for florfenicol degradation at pH 10 at different temperatures (5, 25, 80 and 100 °C).
K_{obs}, $t_{1/2}$ et t_{90} pour la dégradation du florfénicol à pH 10 à différentes températures (5, 25, 80 et 100 °C).

Temperature	K_{obs} (min^{-1})	$t_{1/2}$ (0.693/K, h)	t_{90} (0.105/K, h)
5 °C	$1,62 \times 10^{-4}$	4277	648.2
25 °C	1.80×10^{-3}	385	58.3
80 °C	0.276	2.5	0.38
100 °C	1.20	0.577	0.088

Effect of temperature on drug stability

The enhancement of temperature (80 °C, 100 °C) using phosphate buffer (pH 10) on the degradation rate of the drug was studied using the developed methods. The degradation rate of florfenicol followed first order kinetics at these temperatures (Fig. 7). The calculated activation energy (Ea = 19.35 kcal/mol), which lies within the typical limits for hydrolysis reaction [17], was utilized to calculate the shelf-life and half-life of florfenicol (Table 2).

Effect of sunlight

The unchanged derivative spectra of irradiated florfenicol solution reflected its stability under the study conditions.

Conclusion

The developed derivative spectrophotometric methods were proved to be accurate and stability-indicating methods for the analysis of florfenicol in bulk and dosage forms. Although the second derivative spectrophotomeric method was stability-indicating, the first derivative spectrophotometric method was preferred because of its better precision (less than 2%). Florfenicol was found to degrade via hydrolysis process which appears to be [OH^-] and temperature-dependent. Florfenicol solution was found to be stable in the acidic pH (2.2—6) and the degradation rate increases at higher pH values (8—11). Photochemical study reflected the stability of florfenicol to sunlight under the studied conditions.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

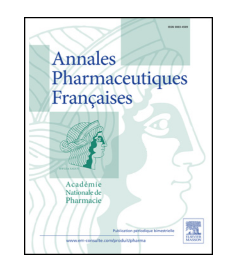
[1] Syriopoulou VP, Harding AL, Goldmann DA, Smith AL. In vitro antibacterial activity of fluorinated analogs of chloramphenicol and thiamphenicol. Antimicrob Agents Chemother 1981;19:294—7.
[2] Gaunt PS, Langston C, Wrzesinski C, Gao D, Adams P, Crouch L, et al. Multidose pharmacokinetics of orally administered florfenicol in the channel catfish. J Vet Pharm Ther 2012;36(5):502—6, http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2885.2012.01426.x.
[3] Susan S, Moslem J. Selective solid-phase extraction using molecular imprinted polymer sorbent for the analysis of florfenicol in food samples. Food Chem 2013;141(2):1242—51.
[4] Pengjie L, Xia C, Chunlai L, Hua K, Liming L, Zhigang J, et al. Simultaneous determination of thiamphenicol, florfenicol and florfenicol amine in swine muscle by liquid chromatography—tandem mass spectrometry with immunoaffinity chromatography clean-up. J Chromatogr B 2010;878(2):207—12.
[5] Pengjie L, Xingyuan C, Zhanhui W, Haiyang J, Suxia Z, Xia C, et al. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of florfenicol in fish feed. Food Agric Immun 2009;20(1):57—65.
[6] Pfenning AP, Madson MR, Roybal JE, Turnipseed SB, Gonzales SA, Hurlbut JA, et al. Simultaneous determination of chloramphenicol, florfenicol, and thiamphenicol residues in milk by gas chromatography with electron capture detection. J AOAC Int 1998;81(4):714—20.
[7] Mistiri F, Louati K, Grissa O, Kallel M, Safta F. Study of forced degradation behavior of florfenicol by LC-MS and development of a validated stability-indicating assay method. Ann Pharm Fr 2012;70(6):333—47.
[8] Rashmitha N, Hemant KS, Mukkanti K. A validated stability-indicating HPLC method for the determination of impurities in florfenicol. Int J Res Pharm Biol Sci 2012;3(3):1338—45.
[9] Shaza WS, Elrashied AE, Elrasheed AG. Stability studies on niclosamide using derivative spectroscopic and chromatographic methods. World J Pharm Res 2015;4(1):122—32.
[10] Mohamed ME, Shaza WS, Elrasheed AG, Magdi AM. Development of spectrophotometric methods for the assay of florfenicol in bulk and dosage forms. Int J Pharm Pharm Sci 2016;8(5):347—9.
[11] Beckkett AH, Stenlake JB. Practical pharmaceutical chemistry. 4th ed; 1997. p. 202 [part two].
[12] Delloyd's Lab Tech. Resources reagents and solutions; 2014. Available from: http://www.delloyd.50megs.com/ [cited Feb].
[13] Alexender TF, David A. Physicochemical properties of pharmacy. 4th ed. Chicago, London: Pharmaceutical press; 2015 [Ch. 4].
[14] ICH harmonized tripartite guideline, stability testing of new drug substances and products; 2003. p. 1—15.
[15] Sanchez F, Rojas CBO. Recent development in derivative ultraviolet/visible absorption spectrophotometry. Anal Chim Acta 2009;635:22—44.
[16] Shaza WS, Elrasheed AG, Mohamed OA, Magdi AM. Development of stability-indicating methods for cefquinome sulphate. Int J Biomed Sci 2013;9(3):162—7.
[17] Fung LH, Banker GS, Chodes CT, editors. Modern pharmaceutics. New York: Marcel Dekker; 1990. p. 225.

Annales Pharmaceutiques Françaises (2017) **75**, 45—53



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Suivi des patients traités par AVK : intérêt d'un relais pharmaceutique entre l'hôpital et la ville[☆]



Follow-up of patients treated by VKA: Interest of a pharmaceutical link between the hospital and the retail pharmacies

D. Bidon[a,*], A. Lecoeur[a], E. Segui[a], N. Seguette[b], F. Le Mercier[a], S. Bauler[a]

[a] *Service de pharmacie, hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France*
[b] *Service de cardiologie, hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France*

Reçu le 12 novembre 2015 ; accepté le 26 avril 2016
Disponible sur Internet le 24 mai 2016

MOTS CLÉS
Antivitamines K ;
Pharmacien d'officine ;
Pharmacien hospitalier ;
Information patient

Résumé Les antivitamines K (AVK) sont des médicaments anticoagulants utilisés par 1,7 % de la population française. Le suivi et l'éducation des patients permettent de diminuer le nombre d'hospitalisations iatrogènes liées aux AVK. L'objectif de notre étude a été d'évaluer la valeur ajoutée d'un relais entre le pharmacien hospitalier et le pharmacien d'officine dans la prise en charge et le suivi des patients traités par AVK. Une information collective ou individuelle sur leur traitement est proposée aux patients hospitalisés. Une fiche d'information est remplie contenant les informations sur le patient. Les connaissances des patients sont évaluées (nom, indication du traitement, suivi biologique, risques de surdosage/sous-dosage, observance, personnes à contacter). Cette fiche est envoyée à l'officine habituelle du patient par fax ou par mail, puis retournée après évaluation de l'évolution des connaissances du patient sur son traitement. Sur les 68 patients ayant reçu une information, 48 dossiers ont été envoyés à l'officine dont 43 renvoyés à l'hôpital. Sept pharmaciens ont répondu spontanément. Vingt-huit patients ont augmenté leurs connaissances de 21 % en moyenne (soit entre 1 et 5 items d'augmentation). Douze patients ont un nombre d'items acquis identiques entre les deux évaluations. Les notions

☆ Cet article a fait l'objet d'un poster présenté au congrès EAHP 2015.

* Auteur correspondant. Service de pharmacie, hôpital Ambroise Paré, 9, avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France.
Adresse e-mail : doriane.bidon@gmail.com (D. Bidon).

http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.04.001

les mieux connues sont la cible de l'INR, le moment de prise, la conduite à tenir en cas de surdosage et l'information de l'entourage. L'amélioration des connaissances est significative en ce qui concerne le nom, l'indication, l'évaluation de son efficacité et les signes de surdosage. L'instauration d'une communication entre l'hôpital et l'officine est chronophage mais le suivi des patients semble indispensable pour maintenir leur niveau de connaissance sur leur traitement.

KEYWORDS
Vitamin K antagonist;
Hospital pharmacist;
Community pharmacist;
Patient information

Summary Vitamin K antagonists (VKA) are used by 1,7% of the French population. Patient education and monitoring can decrease the number of iatrogenic hospitalizations due to VKA. We assessed the impact of a communication between hospital and retail pharmacists about patient's knowledge on VKA. The aim of our study has been to evaluate the value added by the link between the hospital pharmacist and the community pharmacist on the follow-up of patients treated by vitamin K antagonist. Patient information about VKA treatment is offered to inpatients in our hospital. An information form is filled for each patient treated by VKA. Patient's knowledge is assessed on the document (Name of VKA, cause of treatment, monitoring, risks of overdose, compliance...). This form is sent to the community pharmacist after the training when the patient leaves the hospital (by fax or by email). The form is sent back by the community pharmacist after the second training. Sixty-eight patients received the training, 48 forms have been sent to the retail pharmacists and 43 forms have been sent back to the hospital. Seven retail pharmacists replied spontaneously. Twenty-eight patients increased their knowledge (in average + 21%) and 12 patients stabilized their knowledge. The best-known concepts were the INR target, the time of drug intake, the risks of overdose and the information of the family. The improvement of knowledge is significant for the name of VKA, the cause of treatment, efficacy assessment and signs of overdose. The implementation of a communication between the hospital and the retail pharmacies is time-consuming but the follow-up of those patients seems essential to keep a good knowledge.

Introduction

Les antivitamines K (AVK) sont des médicaments anticoagulants largement utilisés. Cette famille d'anticoagulants est utilisée pour traiter des pathologies fréquentes telles que la fibrillation auriculaire, les cardiopathies emboligènes, certaines valvulopathies, les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire. Dans la majorité des cas, un traitement chronique peut être indiqué. En France, 1,7 % de la population est traitée par un AVK [1].

La gestion du traitement par AVK est délicate du fait d'une marge thérapeutique étroite. Le risque majeur des AVK est le risque hémorragique lié à un surdosage [1]. La surveillance du traitement par un dosage biologique de l'*international normalized ratio* (INR) permet de minimiser ce risque. Le surdosage en anticoagulants oraux est pourtant la première cause d'hospitalisation liée à un effet indésirable iatrogène [2]. En 2009, 22 % des évènements indésirables graves médicamenteux étaient causés par les AVK [3]. Le nombre d'hospitalisations iatrogènes liées aux AVK est estimé à 17 000 par an en France [4].

L'ANSM diffuse des recommandations pour prévenir cette iatrogénie médicamenteuse, en particulier chez le sujet âgé. La prescription d'un AVK doit être accompagnée d'une information au patient [1]. Dans l'objectif d'éviter les hospitalisations iatrogènes liées aux AVK et d'accompagner ces patients, l'assurance maladie a mis en place un système pour favoriser l'information des patients par des consultations AVK proposées par les pharmaciens d'officine [5]. Plusieurs études ont montré l'impact positif des programmes d'éducation sur l'observance chez les patients sous AVK [6—13]. L'amélioration des connaissances du patient sécurise l'utilisation des AVK [14]. L'acquisition et le maintien des compétences d'autosoins par le patient représentent une finalité de l'éducation thérapeutique [15]. La bonne relation avec le soignant est un élément permettant l'adhésion au traitement [16,17]. Ces publications nous encouragent à instaurer un suivi des patients traités par AVK jusqu'à l'officine afin d'améliorer leurs connaissances sur le traitement.

La sortie de l'hôpital correspond à une période à risque car le patient ayant initié son traitement est souvent dans une phase d'équilibration de son INR. Le suivi durant cette période est primordial. Les réseaux ville-hôpital permettent justement cet accompagnement des patients ayant initié leur traitement à l'hôpital. Des réseaux existent en France tels que Granted à Grenoble [18], Thrombose en Picardie [19], Creatif à Paris [20], dont un a montré son efficacité

[21]. La mise en place d'un partage d'informations entre la ville et l'hôpital pourrait faciliter l'accompagnement du patient et maintenir sa compréhension du traitement dans le but final de diminuer le nombre d'effets indésirables et d'hospitalisations liés à ce médicament.

L'objectif de notre étude a été d'évaluer la valeur ajoutée d'un relais entre le pharmacien hospitalier et le pharmacien d'officine dans la prise en charge et le suivi des patients traités par AVK.

Matériel et méthodes

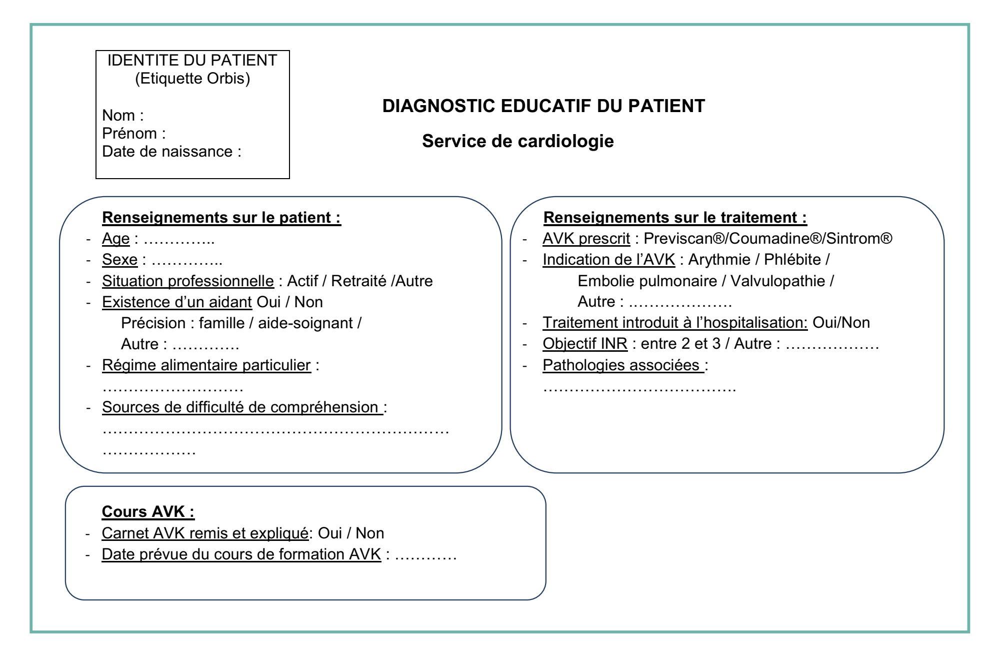
Dans le service de cardiologie d'un hôpital universitaire, une consultation pour les patients traités par AVK a été mise en place en 2010. Chaque patient traité par AVK peut suivre une séance d'information collective ou individuelle. Cette séance est organisée une fois par semaine par une infirmière ou un pharmacien formé sur la gestion du traitement par AVK. Deux infirmières, trois pharmaciens et un interne en pharmacie ont été formés pour animer ces séances. La démarche a été progressivement étendue aux services de gériatrie, de médecine interne et de pneumologie.

Les infirmières et les médecins du service de cardiologie peuvent inscrire leurs patients pour une consultation AVK (individuelle ou collective) en contactant un numéro de téléphone dédié. Tous les patients traités par AVK peuvent être inclus dans l'étude, que le traitement ait été initié à l'hôpital ou avant l'hospitalisation.

Le patient participe à la séance d'information collective sauf dans les situations suivantes où la séance a lieu de façon individuelle : fin de l'hospitalisation avant le jour de la séance collective, patient alité ou patient ayant des difficultés de compréhension. Six patients au maximum sont acceptés lors de la séance collective. Un aidant peut participer à la séance s'il le souhaite.

Une fiche d'information du patient est remplie par le soignant inscrivant le patient à la séance d'information ou par la personne animant la séance (Fig. 1). La fiche est divisée en deux parties : les renseignements concernant le patient avec son identité (âge, sexe), son mode de vie (situation professionnelle, existence d'un aidant, régime alimentaire particulier), une évaluation de ses capacités de compréhension et les renseignements concernant son traitement AVK (spécialité prescrite, indication, initiation de traitement ou non, objectif de l'INR, pathologies associées, comédications). Le professionnel de santé remplit cette fiche à l'aide du dossier médical et des informations transmises par l'infirmière ou le médecin en charge du patient.

Durant la séance, les thèmes abordés sont : l'indication du traitement, les modalités de prise de l'AVK, l'observance, le suivi biologique, les effets indésirables à repérer, les risques d'interactions médicamenteuses (en particulier les AINS), de l'automédication (la phytothérapie et les huiles essentielles entre autres), les risques d'interactions alimentaires, les précautions à prendre au quotidien, le signalement du traitement à tous les professionnels de santé (dentiste, podologue...) et à la famille proche, les personnes à contacter en cas de problème et l'utilisation du carnet d'information et de suivi de traitement AVK [22]. Le professionnel de santé commence par expliquer chacun de ces points tout en faisant participer le patient et en favorisant le partage d'expérience entre les patients traités depuis longtemps et les patients qui initient le traitement. Les informations transmises par les professionnels de santé (infirmières, médecins) en charge du patient permettent d'adapter les informations en fonction de son profil (nom de la spécialité prescrite, mode de vie, régime alimentaire, comorbidités, etc.). Un diaporama préparé par l'équipe peut ainsi être utilisé comme support lors de la séance collective et sous forme de fiches plastifiées en séance individuelle. Les plaquettes de traitements et les comprimés


IDENTITE DU PATIENT
(Etiquette Orbis)

Nom :
Prénom :
Date de naissance :

DIAGNOSTIC EDUCATIF DU PATIENT

Service de cardiologie

Renseignements sur le patient :
- Age : ....
- Sexe : ....
- Situation professionnelle : Actif / Retraité /Autre
- Existence d'un aidant Oui / Non
  Précision : famille / aide-soignant / Autre : ....
- Régime alimentaire particulier : ....
- Sources de difficulté de compréhension : ....

Renseignements sur le traitement :
- AVK prescrit : Previscan®/Coumadine®/Sintrom®
- Indication de l'AVK : Arythmie / Phlébite / Embolie pulmonaire / Valvulopathie / Autre : ....
- Traitement introduit à l'hospitalisation: Oui/Non
- Objectif INR : entre 2 et 3 / Autre : ....
- Pathologies associées : ....

Cours AVK :
- Carnet AVK remis et expliqué: Oui / Non
- Date prévue du cours de formation AVK : ....

Figure 1. Fiche d'information du patient.
Patient information sheet.

GRILLE D'EVALUATION DU TRAITEMENT PAR AVK

NOM :
PRENOM :

	HOPITAL		OFFICINE	
	Date :		Date:	
	Interlocuteur :		Interlocuteur :	
QUESTIONS	Acquis	Non acquis / A revoir	Acquis	Non acquis / A revoir
Quel est le nom de votre AVK ? *(Coumadine, Préviscan…)*				
Quelle est son indication ? *(Arythmie, phlébite…)*				
Comment évaluez-vous son efficacité ? *(INR : ……..)*				
Quel est votre INR cible ? *(Entre 2 et 3 ou autre …..)*				
A quel moment faut-il prendre l'AVK ? *(Au diner)*				
Que faut-il faire si vous oubliez une prise ? *(Ne pas changer de dose, ne pas doubler)*				
Quelles sont les précautions à prendre au quotidien ? *(Eviter les actions avec risque de se couper ou de se cogner)*				
Quels sont les signes de surdosage ? *(Saignements, ecchymoses…)*				
Que faut-il faire en cas de surdosage ? *(Appeler le médecin)*				
Qui doit être au courant de votre traitement ? *(Entourage, esthéticienne, chirurgien…)*				
Remarques éventuelles				

Adresse de la pharmacie de ville :

Figure 2. Questionnaire d'évaluation des connaissances du patient.
Assessment questionnaire of patient knowledge.

sont présentés aux patients afin qu'ils puissent également tester la sécabilité des comprimés et leur maniement. Au cours de la séance, lors de l'information sur le suivi biologique, le carnet AVK de l'ANSM est systématiquement remis au patient.

Dans un deuxième temps, à la fin de la séance d'information, un questionnaire est rempli par le patient pour évaluer sa compréhension immédiate des informations données en présence de l'intervenant. Dans le cas de la présence d'un aidant, les deux personnes sont interrogées. Pour notre étude, dans ce cas, seuls les résultats de l'aidant ont été comptabilisés. Ce questionnaire comprend dix questions sur le nom et l'indication du traitement, le suivi biologique, les risques de surdosage, l'observance, les personnes à contacter. En fonction des réponses, il est ainsi possible de réexpliquer un point qui n'aurait pas été compris. Ce questionnaire permet de remplir la partie verso de la fiche d'information du patient (Fig. 2). Pour chaque question, l'item est considéré comme acquis, à revoir ou non acquis. Une fois le questionnaire rempli, le consentement oral du patient est alors demandé par l'intervenant pour communiquer les informations le concernant à son officine habituelle. L'intervenant explique au patient que les informations le concernant sur sa pathologie, son traitement et ses réponses au questionnaire sont transmises à son officine. Le patient est informé qu'il est en droit de refuser cette démarche.

Les critères d'inclusion dans l'étude ont été : le consentement oral du patient et la gestion du traitement par le patient ou par une personne proche.

Les critères d'exclusion ont été : l'absence de pharmacie habituelle ou un changement trop fréquent de pharmacie de ville, le traitement par anticoagulant oral direct.

La séance est notifiée dans le dossier médical informatique du patient. Les fiches d'informations sont centralisées par l'interne de pharmacie. L'interne ou un pharmacien contacte par téléphone l'officine du patient dans la semaine suivant la session d'information. L'objectif et l'organisation du projet sont expliqués au pharmacien de l'officine, puis avec son accord, la fiche d'information est envoyée par fax ou par mail le même jour avec une lettre détaillant le projet et le rôle du pharmacien d'officine. Les préoccupations et les difficultés du patient sur la gestion de son traitement recueillies au cours de la séance sont spécifiées sur cette fiche (exemple, patient peu investi, patient angoissé par son traitement, difficulté de compréhension, interactions à surveiller). Le patient reste inclus dans l'étude lorsque le pharmacien d'officine s'engage à participer et à réaliser une séance d'information pour le patient. Lors de la venue du patient à l'officine en vue d'un renouvellement de traitement, le pharmacien d'officine, grâce à la fiche patient, donne à nouveau les informations au patient sur son traitement en insistant sur les points non maîtrisés lors de la séance à l'hôpital. Cet entretien doit être réalisé par le pharmacien d'officine au minimum un mois après la séance réalisée à l'hôpital. Le patient peut également poser des questions sur son traitement. Le pharmacien doit ensuite évaluer l'évolution des connaissances du patient à l'aide du même questionnaire que celui utilisé à l'hôpital et renvoyer la fiche remplie par fax ou par mail. En cas de non-réponse

de l'officine, une ou plusieurs relances téléphoniques sont effectuées par l'interne de pharmacie.

Toutes les données des fiches-patients ont été saisies dans une base de données Excel. Les caractéristiques des patients ont été étudiées avec la moyenne, l'écart-type ou le pourcentage. Les réponses des questionnaires remplis à l'hôpital et à l'officine ont été comparées. Pour faciliter le remplissage du questionnaire et homogénéiser les réponses selon l'intervenant, les réponses attendues sont notées en italique dans le questionnaire. Le nombre d'acquis, non acquis ou partiellement acquis par patient a été comptabilisé pour chaque question et comparé entre les réponses lors de l'hospitalisation et celles à distance. Le nombre de patients avec un nombre d'items acquis ayant augmenté entre les deux questionnaires a été calculé ainsi que le nombre d'items pour un patient donné changeant de statut : soit de non-acquis à acquis ou en cours d'acquisition, soit d'en cours d'acquisition à acquis. L'évolution des connaissances a été analysée en utilisant le test de Student pour échantillons appariés. Les données étudiées ont été l'évolution du nombre d'items connus par chaque patient. Elles ont été analysées avec le test de Fischer selon deux caractéristiques : présence d'un membre de la famille ou non, initiation de traitement ou traitement déjà en cours. La comparaison des résultats a été traitée sur Excel. Le seuil de signification a été choisi à $p = 0{,}05$.

Résultats

À l'hôpital, de juillet 2014 à mars 2015, 68 patients ont reçu une information sur leur traitement antivitamine K. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le Tableau 1. La population était majoritairement âgée avec une moyenne d'âge de 71 ans (48 patients ont plus de 65 ans). Le sex-ratio du groupe de patients étudiés est de 1,06. Les patients étaient principalement retraités (81 %), un tiers (29 %) étaient accompagnés d'un aidant. La pathologie la plus fréquente était l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (71 %). Le traitement prescrit était majoritairement la fluindione (85 %). Pour 51 patients (75 %), le traitement était instauré pendant l'hospitalisation. La majorité des patients provenait du service de cardiologie (85 %). Les difficultés de compréhension recensées étaient l'incompréhension du français (quatre patients), la surdité (deux patients), les troubles cognitifs (un patient), l'opposition à l'information (un patient) et l'analphabétisme (un patient).

Le suivi de ces patients de l'hôpital à l'officine au cours de l'étude est décrit sur la Fig. 3. Sur les 68 patients inclus,

Tableau 1 Caractéristiques des patients ayant reçu une formation sur leur traitement AVK.
Characteristics of patients receiving training sessions on VKA treatment.

Caractéristiques	Nombre (%) $n = 68$
Âge (moyenne ± écart-type)	71,2 ans ± 14,1
Sex-ratio (M/F)	1,06
Situation professionnelle	
Actif	13 (19,1 %)
Retraité	55 (80,9 %)
Présence d'un aidant	20 (29,4 %)
Famille	17 (25 %)
Aide-soignant	3 (4,4 %)
Difficulté de compréhension	9 (13,2 %)
Pathologie	
Arythmie	48 (70,6 %)
Embolie pulmonaire	10 (14,7 %)
Phlébite	6 (8,8 %)
Valvulopathie	4 (5,9 %)
Molécule prescrite	
Fluindione	58 (85,3 %)
Warfarine	10 (14,7 %)
Acénocoumarol	0 (0 %)
Traitement introduit pendant l'hospitalisation	
Oui (initiation de traitement)	51 (75 %)
Non (préalablement traité)	17 (25 %)

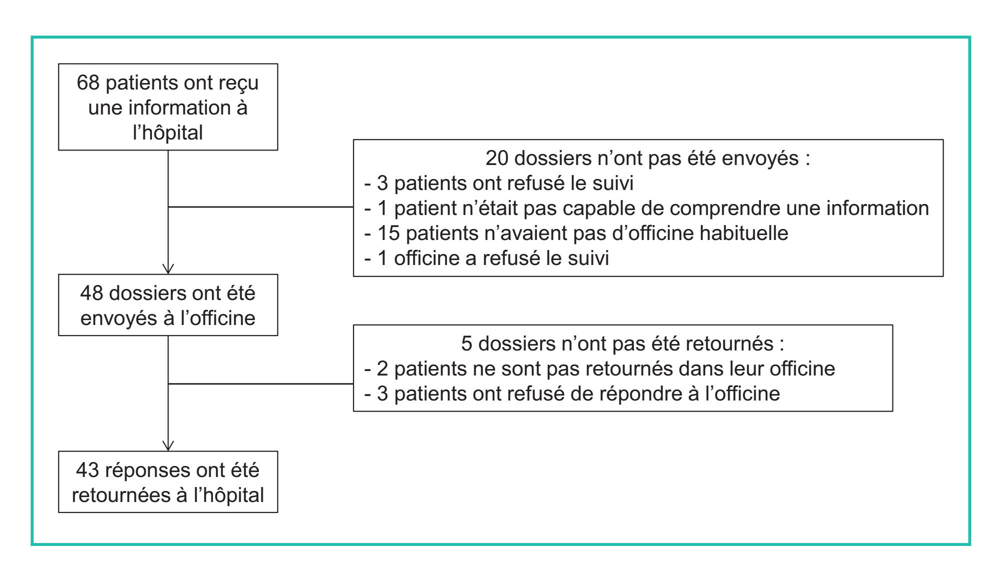


Figure 3. Patients inclus dans l'étude.
Patients included in the study.

Tableau 2 Évolution des connaissances acquises par les patients entre l'hospitalisation et l'officine.
Evaluation of patient's knowledge between the hospitalization and the follow-up at the retail pharmacy.

Total = 43	Connaissances à l'issue de l'hospitalisation						Réévaluation des connaissances à l'officine						Valeur de *p*
	Acquis		En cours		Non Acquis		Acquis		En cours		Non acquis		
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	
Nom de l'anticoagulant	30	70	3	7	10	23	42	98	0	0	1	2	< 0,01
Indication du traitement	32	74	2	5	9	21	40	93	1	2	2	5	< 0,05
Evaluation de l'efficacité	30	70	8	19	5	12	38	88	3	7	2	5	< 0,01
Cible de l'INR	36	84	3	7	4	9	41	95	0	0	2	5	NS
Moment de prise du traitement	37	86	3	7	3	7	42	98	0	0	1	2	NS
Conduite à tenir en cas d'oubli	32	74	5	12	6	14	37	86	1	2	5	12	NS
Précautions à prendre au quotidien	28	65	9	21	6	14	35	81	3	7	5	12	NS
Signes de surdosage	26	60	4	9	13	30	33	77	5	12	5	12	< 0,01
Conduite à tenir en cas de surdosage	37	86	1	2	5	12	40	93	2	5	1	2	NS
Informer l'entourage	35	81	5	12	3	7	39	91	3	7	1	2	NS
Moyenne	32,3	75	4,3	10	6,4	15	38,7	90	1,8	4	2,5	6	

n : nombre de patients ayant acquis, étant en cours d'acquisition ou n'ayant pas acquis l'information ; NS : non significatif.

48 dossiers (71 %) ont été envoyés à la pharmacie de ville. Une seule officine a refusé de participer se justifiant par le manque de temps à consacrer à l'information du patient. Sur les 48 dossiers envoyés à l'officine, 43 ont été renvoyés à l'hôpital (90 %). Cinq dossiers n'ont pas été renvoyés : 2 patients ne sont pas retournés dans leur officine, 3 patients ont refusé de répondre au questionnaire à l'officine. La réévaluation des connaissances à distance de l'information réalisée à l'hôpital a pu être réalisée pour 43 patients dont 32 en initiation de traitement. Sur les 43 réponses des officinaux, sept pharmaciens (17 %) ont renvoyé spontanément le questionnaire rempli. Pour les 36 autres, une ou plusieurs relances téléphoniques ont été nécessaires pour recevoir les réponses.

Le suivi des connaissances des patients sur le traitement AVK entre l'hôpital et la ville est décrit dans le Tableau 2. Les notions les mieux connues après la session d'information à l'hôpital sont la cible de l'INR, les modalités de prise du traitement, la conduite à tenir en cas de surdosage et l'information à l'entourage. Les notions les moins bien maîtrisées sont les précautions à prendre au quotidien et les signes de surdosage. Après la réévaluation à l'officine, tous les items sont mieux connus des patients. Mais les signes de surdosage restent une notion mal acquise par les patients (acquis par 70 % d'entre eux). Pour l'ensemble des patients, le nombre d'items connus est passé de $7,6 \pm 2,1$ en moyenne à 9 ± 2 après la réévaluation à l'officine ($p < 0,001$). Vingt-huit patients ont augmenté leurs connaissances entre 5 et 50 % avec une moyenne d'augmentation de 21 % (soit entre 1 et 5 items d'augmentation). Douze patients ont un nombre d'items acquis identique entre les deux évaluations. L'augmentation des connaissances est significative en ce qui concerne le nom du traitement, son indication, l'évaluation de son efficacité et les signes de surdosage (Tableau 2). Le Tableau 3 présente les résultats des questionnaires classés selon la présence ou non d'un aidant lors des séances. Aucune différence statistique n'a été relevée entre ces deux groupes. Les connaissances des patients restent similaires qu'ils aient été en initiation de traitement ou non (différence non significative, Tableau 4).

Discussion

Les caractéristiques du groupe de patients étudié dans notre étude étaient similaires à celles de la population nationale traitée par AVK (moyenne d'âge de 73,7 ans et sex-ratio à 1,05) [1]. La répartition des molécules était aussi comparable aux données de l'ANSM en France avec une utilisation majoritaire de la fluindione [1].

Plusieurs publications abordent la mise en place d'un lien entre l'hôpital et la ville dans le suivi des patients sous-anticoagulants [21,23,24]. La mise en place de cette communication de l'hôpital vers la ville dans l'information du patient sur son traitement AVK a bien été intégrée au processus de soins hospitalier et favorablement accueilli par l'ensemble du personnel soignant. Les pharmaciens des officines ont été favorables à ce partage d'informations et demandeurs d'un développement généralisé d'une collaboration avec les professionnels de l'hôpital. Cette communication avec le pharmacien d'officine permet à ce dernier de connaître les principales informations concernant la pathologie et le profil du patient pour mieux adapter son conseil pharmaceutique et anticiper les questions du patient. Lors des séances, les patients paraissent rassurés d'être suivis après leur sortie d'hospitalisation.

Le taux de réponse de la part des officines était supérieur à celui de l'étude de R. Lecointre et al. (61 % vs 90 % dans notre étude) mais le taux de réponse spontanée des officines était supérieur dans leur étude (41 % vs 17 % dans notre étude) [24]. Une étude similaire ayant adressé 81 dossiers de patients sous-anticoagulants a reçu 35 % de réponses spontanées des pharmaciens d'officine [23]. Les relances téléphoniques nécessaires pour obtenir un retour des

Tableau 3 Nombre de patients ayant acquis l'information à l'hôpital et à l'officine en fonction de la présence ou non d'un aidant.
Number of patients with correct knowledge after hospitalization and in retail pharmacies in relation with the help or not of the caregiver.

	Connaissances à l'issue de l'hospitalisation				Réévaluation des connaissances à l'officine				
	Acquis avec présence d'un membre de la famille ($n = 12$)		Acquis par les patients seuls ($n = 31$)		Acquis avec présence d'un membre de la famille ($n = 12$)		Acquis par les patients seuls ($n = 31$)		Valeur de p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Nom de l'anticoagulant	9	75	19	61	12	100	31	100	NS
Indication du traitement	10	83	22	71	12	100	29	94	NS
Évaluation de l'efficacité	7	58	23	74	10	83	29	94	NS
Cible de l'INR	11	92	26	84	11	92	31	100	NS
Moment de prise du traitement	10	83	27	87	12	100	31	100	NS
Conduite à tenir en cas d'oubli	10	83	22	71	11	92	27	87	NS
Précautions à prendre au quotidien	7	58	21	68	10	83	26	84	NS
Signes de surdosage	10	83	16	52	9	75	25	81	NS
Conduite à tenir en cas de surdosage	10	83	27	87	10	83	30	97	NS
Informer l'entourage	9	75	27	87	11	92	29	94	NS
Moyenne	9	78	23	74	11	90	29	93	NS

NS : non significatif.

Tableau 4 Comparaison de l'évolution des connaissances acquises par les patients en initiation ou en poursuite de traitement entre l'hospitalisation et l'officine.
Comparison of the evolution of knowledge between hospitalization and retail pharmacy in patients starting or continuing a VKA treatment.

	Connaissances à l'issue de l'hospitalisation				Réévaluation des connaissances à l'officine				
	Acquis en initiation ($n = 32$)		Acquis en cours de traitement ($n = 11$)		Acquis en initiation ($n = 32$)		Acquis en cours de traitement ($n = 11$)		Valeur de p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Nom de l'anticoagulant	23	72	7	64	32	100	10	91	NS
Indication du traitement	26	81	6	55	30	94	10	91	NS
Évaluation de l'efficacité	22	69	8	73	29	91	9	82	NS
Cible de l'INR	27	84	9	82	31	97	10	91	NS
Moment de prise du traitement	28	88	9	82	32	100	10	91	NS
Conduite à tenir en cas d'oubli	25	78	7	64	28	88	9	82	NS
Précautions à prendre au quotidien	21	66	7	64	27	84	8	73	NS
Signes de surdosage	23	72	3	27	27	84	6	55	NS
Conduite à tenir en cas de surdosage	28	88	9	82	30	94	10	91	NS
Informer l'entourage	26	81	9	82	30	94	9	82	NS
Moyenne	24,9	78	7,4	67	29,6	93	9,1	83	NS

NS : non significatif.

officinaux étaient chronophages et difficiles à suivre au long cours, ce qui peut constituer un frein à la généralisation.

Le pourcentage de patients ayant acquis les connaissances après l'information à l'hôpital en ce qui concerne le nom de l'anticoagulant (70 %) et l'indication du traitement (74 %) était similaire à l'étude de Janoly-Duménil et al. [25] (respectivement 70 % et 76 %). Pour les autres items, le taux de connaissances acquises était plus élevé dans notre étude, ce qui était probablement lié à une évaluation immédiatement après l'information du patient. Une étude sur 36 patients indiquait des taux de connaissances élevés pour le nom du traitement (69 %), l'indication (86 %), le moment de prise (91 %) et le comportement en cas d'oubli (92 %) lorsque l'évaluation était réalisée après une information et avant la sortie de l'hôpital [26]. Les signes de surdosage (69 % dans l'étude de Labrosse et al. vs 60 % dans notre étude) et les précautions à prendre au quotidien sont les items les moins bien connus, corroborant les résultats des autres études [25,26]. Ces notions sont pourtant indispensables à la vigilance du patient au quotidien.

La réévaluation des connaissances du patient par le pharmacien d'officine conforte les compétences acquises dès la sortie de l'hôpital, en particulier en ce qui concerne le nom de l'anticoagulant, son indication, l'évaluation de l'efficacité et les signes de surdosage ($p < 0,05$); même si ce dernier item reste le moins connu de toutes les notions à acquérir par le patient. La connaissance des signes de surdosage est pourtant une des notions majeures à faire connaître au patient. Les interventions à l'hôpital et à l'officine doivent être modifiées afin de mieux expliquer ces signes.

Quatre items n'ont pas présenté d'amélioration significative des connaissances entre les deux séances d'information : cible de l'INR, moment de prise, conduite à tenir en cas de surdosage et information de l'entourage. Ces items étaient déjà acquis pour la majorité des patients à l'hôpital (respectivement acquis dans 84 %, 86 %, 86 % et 81 % des cas). Le faible nombre de patients inclus dans l'étude peut également expliquer ces résultats statistiques. Trois items restent mal acquis par le patient, même après la séance d'information à l'officine : les signes de surdosage, les précautions à prendre au quotidien et la conduite à tenir en cas d'oubli. Il paraît indispensable de renforcer notre intervention pharmaceutique sur ces trois items que les patients ont plus de difficultés à retenir ou à comprendre.

L'étude de Pernod et al. a conclu à une connaissance supérieure non significative à 3 mois dans le groupe ayant reçu une seule information individuelle sur les AVK que dans le groupe n'ayant pas reçu d'information [21]. Dans notre étude, 42 patients sur les 43 suivis ont conservé ou amélioré leur niveau de connaissance à distance de l'hospitalisation. Ces connaissances ont été renforcées par l'information apportée par le pharmacien d'officine. Le suivi des patients semble indispensable pour maintenir la connaissance des patients au long cours. Les deux séances d'information à un mois d'intervalle favorisent le maintien ou l'amélioration des connaissances. Il serait intéressant de compléter ces résultats avec une évaluation à 6 mois pour mesurer le maintien des connaissances du patient. Il faudrait également intégrer la participation du médecin généraliste dans ce suivi après l'hospitalisation pour potentialiser le suivi de ces patients. Aucune différence n'a été retrouvée dans l'évolution des connaissances entre les patients déjà sous traitement AVK depuis longtemps et ceux en initiation de traitement. Le faible nombre de patients inclus dans l'étude ne nous permet pas de conclure sur cette comparaison. L'absence de différence entre les patients autonomes et les patients avec un aidant met en évidence leur utilité et suggère que ces derniers doivent rester impliqués dans la prise en charge du patient au retour à domicile.

L'implication des pharmaciens de ville et des médecins généralistes favorise le suivi des patients ayant des pathologies chroniques [27,28]. Le recours au réseau ville-hôpital est une méthode de choix pour favoriser le relais des soins. Cependant, sa mise en application peut devenir chronophage. Une mobilisation de tous les acteurs de santé est donc indispensable pour pérenniser ce lien. Une étude sur plusieurs mois serait nécessaire pour confirmer cette stabilisation des connaissances du patient. Comme dans l'étude de R. Lecointre, il serait pertinent de collecter l'opinion des pharmaciens d'officine sur les modalités d'une collaboration avec l'hôpital et les informations qu'ils souhaiteraient ajouter.

Conclusion

Suite à la mise en évidence de l'effet positif de ce partage d'informations, un courrier est systématiquement remis au patient à l'intention de son pharmacien d'officine. Une note est incluse dans le dossier médical du patient pour informer le médecin traitant de la séance d'information sur le traitement AVK. L'information des patients doit être étendue aux traitements par les anticoagulants oraux d'action directe ainsi qu'à tous les services de l'hôpital. Il serait intéressant d'obtenir l'avis des patients et des pharmaciens d'officine sur cette organisation pour proposer des mesures d'amélioration de l'information.

La communication entre l'hôpital et la ville s'accorde parfaitement avec les critères d'accréditation des établissements de santé en améliorant la prise en charge du patient dans une situation à risque. La communication entre les professionnels de santé est une démarche à favoriser pour ancrer le pharmacien dans le parcours de soins du patient.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf.

[2] Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B, the French Pharmacovigilance Centres. Hospitalisations due to adverse drug reactions: a cross-sectional study in medical departments. BMJ 2000;320:10363.

[3] ENEIS : étude nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins. Description des résultats 2009. DREES. Études et Recherche 2009; 110.

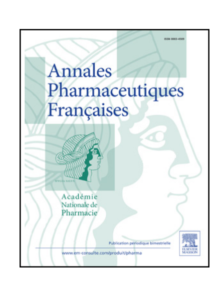
[4] Haute Autorité de santé. Prise en charge des surdosages des accidents et du risque hémorragique liés à l'utilisation des antivitamines K; 2008 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/05r44_info_mg_surdosage_en_avk_document_destine_aux_medecins_generalistes.pdf.
[5] Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n° 1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux.
[6] Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. Br J Haematol 2004;126(5):557—64.
[7] Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000;133(6):687—95.
[8] Saligari E, Belle L, Berry C, Gonod M, Poiré V, Picard A, et al. Evaluation of an education program of patients undergoing oral anticoagulation treatment. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2003;52(7):297—301.
[9] Metlay JP, Hennessy S, Localio AR, Han X, Yang W, Cohen A, et al. Patient reported receipt of medication instructions for warfarin is associated with reduced risk of serious bleeding events. J Gen Intern Med 2008;23(8):1589—94.
[10] Dager WE, Branch JM, King JH, White RH, Quan RS, Musallam NA, et al. Optimization of inpatient warfarin therapy: impact of daily consultation by a pharmacist-managed anticoagulation service. Ann Pharmacother 2000;34:567—72.
[11] Van Berkel MA, Crannage AJ, Murphy JA. Evaluation of education on the appropriate use of vitamin K in warfarin reversal in adult inpatients. Hosp Pharm 2013;48(10):662—7.
[12] Wilt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. Chest 2005;127:1515—22.
[13] Lalonde L, Martineau J, Blais N, Montigny M, Ginsberg J, Fournier M, et al. Is Long-term pharmacist-managed anticoagulation service efficient? Pragmatic randomized controlled trial. Am Heart J 2008;156:148—54.
[14] Tang EOYL, Lai CSM, Lee KKC, Wong RSM, Cheng G, Chan TYK. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. Ann Pharmacother 2003;37(22):34—9.
[15] Haute Autorité de santé. Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation; 2007 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf.
[16] Hedberg B, Johanson M, Cederborg A. Communicating stroke survivors' health and further needs for support in care-planning meetings. J Clin Nurs 2008;17(11):1481—91.
[17] Gale NK, Greenfield S, Gill P, Gutridge K, Marshall T. Patient and general practitioner attitudes to taking medication to prevent cardiovascular disease after receiving detailed information on risks and benefits of treatment: a qualitative study. BMC Fam Pract 2011;12(1):59.
[18] Léger S, Allenet B, Calop J, Bosson JL. Therapeutic education of patients receiving anticoagulants for thromboembolic venous disease: description of the Educ'AVK program. J Mal Vasc 2004;29:145—51.
[19] Réseau thrombose picardie. [cited 2015 July 8]. Available from: http://www.picardmed.com/reseaux/trombose/index.html.
[20] AVK control. CREATIF [cited 2015 July 8]. Available from: http://www.avkcontrol.com/avk_france/creatif.html.
[21] Pernod G, Labarère J, Yver J, Satger B, Allenet B, Berremili T, et al. EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study. J Gen Intern Med 2008;23(18):1441—6.
[22] La surveillance du traitement par AVK. ANSM [Internet, vu le 5 mars 2016]. Available from http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/La-surveillance-du-traitement-par-AVK-quelques-outils/(offset)/1.
[23] Catala O, Chamouard V, Chaumard N, Cleve M, Coursier S, Girollet T, et al. Mise en œuvre d'échanges pharmaceutiques bidirectionnels ville hôpital : à propos d'une expérience portant sur les anticoagulants oraux [résumé]. Pharm Hosp Clin 2014;49(20):e161—2.
[24] Lecointre R, Combe C, Veyre MC. Instauration d'un relais pharmaceutique hôpital-ville : application aux patients sous-anticoagulants oraux. J Pharm Clin 2008;27(21):172—80.
[25] Janoly-Duménil A, Bourne C, Loiseau K, Luauté J, Sancho PO, Ciancia S, et al. Oral anticoagulant treatment — Evaluating the knowledge of patients admitted in physical medicine and rehabilitation units. Ann Phys Rehabil Med 2011;54(12):172—80.
[26] Labrosse H, Vantard N, Garcia K, Leboucher G, Charpiat B. Pharmaceutical counselling and evaluation of the knowledge of hospitalized patients treated with antivitamin K drugs. Ann Pharm Fr 2006;64(9):344—9.
[27] Boardman H, Fitzpatrick R. Self reported clinical pharmacist interventions under-estimate their input to patient care. Pharm World Sci 2001;23:55—9.
[28] Coulter A, Ellins J. Effectiveness of strategies for informing, educating, and involving patients. Brit Med J 2007;335:24—7.

Annales Pharmaceutiques Françaises (2017) **75**, 54—58



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Association entre syndrome métabolique et hyperhomocystéinémie dans une population algérienne☆



Association between metabolic syndrome and hyperhomocysteinemia in an Algerian population

M. Zendjabil*, O. Abbou, Z. Chellouai

Laboratoire de biochimie, établissement hospitalier universitaire d'Oran 1er Novembre 1954, BP 4166, Ibn Rochd, Oran, Algérie

Reçu le 30 mars 2016 ; reçu sous la forme révisée le 9 mai 2016 ; accepté le 11 mai 2016
Disponible sur Internet le 8 juin 2016

MOTS CLÉS
Syndrome métabolique ;
Homocystéine ;
Risques cardiovasculaire ;
Insulinorésistance

Résumé
Introduction. — Le syndrome métabolique (SM) est un phénomène d'insulinorésistance, annonciateur d'évènements cardiovasculaires graves. Le mode de vie des algériens devenant de plus en plus occidental, le SM devient un problème majeur de santé public dans notre pays. Par ailleurs, l'hyperhomocystéinémie est également reconnu comme facteur de risque cardiovasculaire. L'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients présentant un SM dans notre population et de rechercher une éventuelle relation entre ces deux facteurs de risque.
Patients et méthodes. — Il s'agit d'une étude prospective comprenant 62 patients hospitalisés dont 33 hommes et 29 femmes tous présentant un SM. Les données cliniques ont été recueillies et des examens biologiques ont été réalisés.
Résultats. — L'âge moyen de nos patients est de 52 ± 20 ans, le périmètre abdominal moyen est de 103,4 ± 10,1 cm chez les hommes et de 91,5 ± 8,42 cm chez les femmes. Dans cette étude, 53,2 %, 54,4 %, 25,8 % et 51,6 % des patients ont respectivement une HTA, une hyperglycémie, un taux d'HDL-C bas et une hypertriglycéridémie. La prévalence de l'hyperhomocystéinémie est de 62,9 % chez nos patients. Cette prévalence est corrélée avec l'âge et avec le nombre de critères composants le SM. L'analyse multivariée en régression linéaire n'a pas montré d'association significative entre l'hyperhomocystéinémie et les composants du SM étudiés séparément.

☆ Ce travail a fait l'objet d'une communication au congrès de la Société francophone du diabète (SFD) du 22 au 25 mars 2016 à Lyon.
* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : z-mustapha2@hotmail.fr (M. Zendjabil).

http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.05.001

Conclusion. — La prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients présentant un SM est importante dans nôtre population. Elle augmente avec l'âge et le nombre de composants du SM, sans qu'il n'y ait de relation entre l'hyperhomocystéinémie et ces composants étudiés séparément.

KEYWORDS
Metabolic syndrome;
Homocysteine;
Cardiovascular risk;
Insulin resistance

Summary
Introduction. — Metabolic syndrome (MS) is a phenomenon of insulin resistance, a harbinger of serious cardiovascular events. The lifestyle of Algerian becoming increasingly occidental, SM becomes a major problem of public health in our country. Furthermore, hyperhomocysteinemia is also recognized as a cardiovascular risk factor. The objective of this study was to determine the prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with SM in our people and to seek a possible relationship between these two risk factors.
Patients and methods. — We performed a prospective study that was focused on 62 hospitalized patients with SM, composed of 33 men and 29 women. Clinical data were collected and laboratory tests were also performed.
Results. — The average age of our patients was 52 ± 20 years; the average waist circumference was 103.4 ± 10.1 cm in men and 91.5 ± 8.42 cm in women. In this study, 53.2%, 54.4%, 25.8% and 51.6% of patients had respectively hypertension, hyperglycemia, low HDL-C levels and hypertriglyceridemia. The prevalence of hyperhomocysteinemia was 62.9% in our patients. This prevalence is correlated with age and the number of the SM components. Multivariate linear regression analysis showed no significant association between hyperhomocysteinemia and SM components studied separately.
Conclusion. — The prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with an SM is important in our population. It increases with age and number of SM components, without a relationship between hyperhomocysteinemia and SM components studied separately.

Introduction

Le syndrome métabolique (SM) a été défini la première fois par Reaven en 1988. Par la suite, plusieurs définitions ont vu le jour. Le point commun entre ces définitions est de retenir des critères cliniques et métaboliques qui reflètent le phénomène d'insulinorésistance, annonciateur d'évènements cardiovasculaires graves [1,2]. Le mode de vie des algériens devenant de plus en plus occidental, le syndrome métabolique devient également un problème majeur de santé public dans notre pays.

Par ailleurs, les études épidémiologiques montrent que l'hyperhomocystéinémie est également un facteur de risque cardiovasculaire [3]. Le lien entre l'homocystéine et le syndrome métabolique reste très controversé. L'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients présentant un SM dans notre population et de rechercher une éventuelle relation entre ces deux facteurs de risque.

Patients et méthodes

Patients

Il s'agit d'une étude prospective qui s'est étalée du 01 juin 2015 au 15 août 2015 au niveau du laboratoire de biochimie de l'établissement hospitalier universitaire (EHU) d'Oran (Algérie). Notre échantillon est une cohorte de 62 patients hospitalisés présentant un SM comprenant 33 hommes et 29 femmes âgés de 14 à 93 ans. Nous avons exclu de cette étude les patients présentant certaines affections pouvant augmenter l'homocystéinémie : insuffisance rénale, déficit en vitamine B12, pathologies hépatiques, cancers et endocrinopathies autres que le diabète de type 2 qui ne dépasse pas les 10 ans. Le SM est défini selon les critères de l'International Diabetes Federation (IDF) [4] avec comme critère obligatoire l'obésité abdominale avec un périmètre abdominal supérieur à 94 cm pour les hommes et 80 cm pour les femmes. En plus, au moins deux autres critères cités dans la liste du Tableau 1 doivent être présents.

Méthodes

Nous avons recueilli les paramètres anthropométriques et cliniques tels que l'âge, le sexe, le périmètre abdominal et la pression artérielle. Des prélèvements sanguins ont été réalisés pour la détermination des paramètres biologiques. Les échantillons recueillis sur héparinate de lithium ont été immédiatement centrifugés et analysés dans l'heure qui suit. D'une part, la glycémie et les paramètres du bilan lipidique sont dosés par des techniques enzymatiques avec un

Tableau 1 Les critères secondaires permettant de définir le syndrome métabolique selon l'IFD.
The secondary criteria to define the metabolic syndrome according to the IFD.

Augmentation des triglycérides	≥ 1,7 mmol/L (1,5 g/L) ou traitement visant à abaisser la triglycéridémie
Diminution du HDL-C	< 1,03 mmol/L (hommes) < 1,24 mmol/L (femmes) Ou traitement visant à augmenter l'HDLémie
Hypertension artérielle (HTA)	Pression artérielle ≥ 130/85 mmHg ou HTA traitée
Hyperglycémie	≥ 5,6 mmol/L ou diabète de type 2

automate multiparamétrique de biochimie : Dimension® Rxl Max® de Siemens®. D'autre part, l'homocystéine et la vitamine B12 sont mesurées avec un automate d'immunoanalyse Advia Centaur® par une méthode de chimiluminescence avec révélation directe. Des particules paramagnétiques se trouvent sur la phase solide et le conjugué est formé par le couplage de l'ester d'acridinium à l'anticorps ou à l'antigène. La révélation se fait par oxydation de la fonction ester liant l'acridinium, par addition de H_2O_2/NaOH/HNO_3, provoquant ainsi une émission lumineuse. Cette dernière est mesurée en unités relatives de lumière (RLUs) et la concentration des analytes est déterminée à partir d'une courbe de calibration [5]. Le dosage de l'homocystéine est standardisé et montre des performances comparables à celles de l'*High performance liquid chromatography* (HPLC) [6].

Analyse statistique

L'analyse statistique est faite sur le logiciel SPSS 17.0. Les variables continues sont exprimées sous forme de moyenne ± écart-type et les variables discontinues en fréquence et en pourcentage. L'analyse multivariée en régression linéaire est utilisée pour étudier l'association entre l'hyperhomocytéinémie et d'autres variables.

Résultats

L'âge moyen de nos patients est de 52 ± 20 ans (de 14 à 93 ans), le périmètre abdominal moyen est de 103,4 ± 10,1 cm chez les hommes et de 91,5 ± 8,42 cm chez les femmes (Tableau 2). Dans cette étude, 53,2 %, 54,4 %, 25,8 % et 51,6 % des patients ont respectivement une HTA, une hyperglycémie, un taux d'*High density lipoproteins cholesterol* (HDL-C) bas et une triglycéridémie élevée (Tableau 3).

La prévalence de l'hyperhomocystéinémie est de 62,9 % chez nos patients. Cette prévalence augmente avec l'âge (Fig. 1) et avec le nombre de critères composants le SM (Fig. 2).

L'analyse multivariée en régression linéaire n'a pas montré d'association significative entre l'hyperhomocystéinémie et les composants du SM pris séparément. Ceci pourrait être dû au faible effectif (62 patients).

Tableau 2 Caractéristiques cliniques des patients.
Clinical characteristics of patients.

Variable	*n* (%)
Âge (années)	
< 45	24 (38,7)
> 46—65	18 (29)
65	20 (32,3)
Sexe	
Hommes	33 (53,2)
Femmes	29 (46,8)
Hypertension	33 (53,2)
Périmètre abdominal (cm)	
Hommes	103,4 ± 10,1
Femmes	91,5 ± 8,42
Indice de masse corporel (IMC) en kg/m^2	32,43 ± 4,02

Tableau 3 Résultats des examens biologiques.
Results of laboratory tests.

Examen biologique	Moyenne ± écart-type	Valeurs usuelles
Glucose à jeun (mmol/L)	8,00 ± 4,33	3,90—5,50
Triglycérides (mmol/L)	2,42 ± 1,27	0,40—1,70
HDL-C (mmol/L)		
Hommes	0,40 ± 0,17	> 1,03
Femmes	0,43 ± 0,14	> 1,24
Homocystéine (μmol/L)	21,83 ± 15,52	< 12
Vitamine B12 (pg/mL)	469,24 ± 115,37	130—800
Créatininémie (μmol/L)		
Hommes	92,40 ± 8,31	60—115
Femmes	85,12 ± 5,47	45—105

Discussion

L'augmentation de l'homocystéinémie avec l'âge a été retrouvée dans d'autres travaux [7,8]. Dans la littérature,

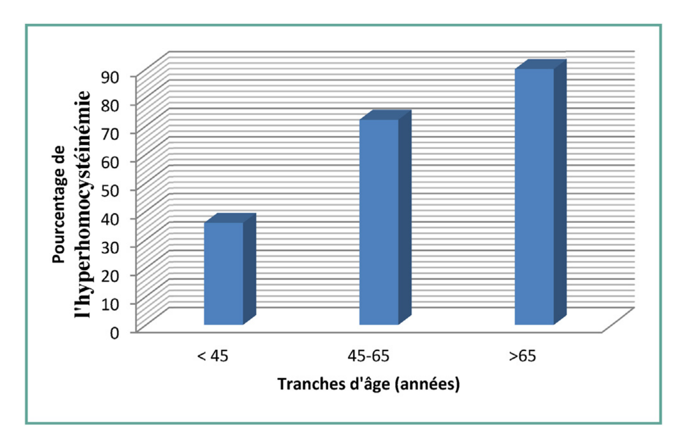


Figure 1. Prévalence de l'hyperhomocystéinémie en fonction de l'âge.
Prevalence of hyperhomocysteinemia in function of age.

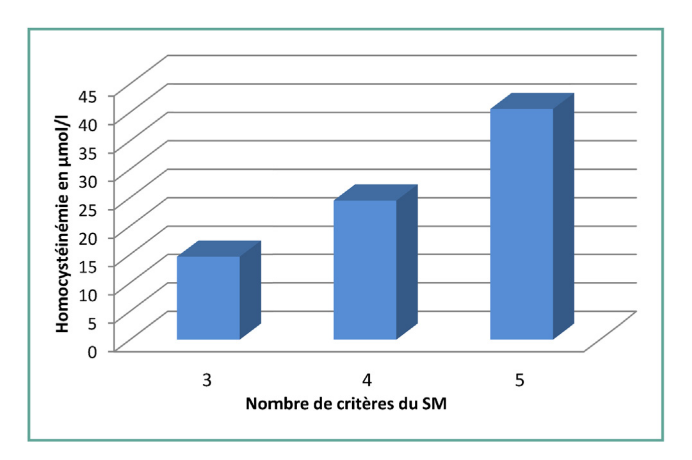


Figure 2. Taux de l'homocystéinémie en fonction du nombre de critères du SM.
Homocysteinemia according to the number of SM criteria.

l'association entre hyperhomocystéinémie et SM est très débattue. Ainsi, certaines études comme la nôtre retrouvent une association significative [9,10], qui augmente avec le nombre de composants du SM alors que dans d'autres cette relation n'a pas été établie [11,12]. Par ailleurs, la prévalence de l'hyperhomocystéinémie dans cette étude est inquiétante, puisqu'elle est nettement supérieure à celle retrouvée dans d'autres populations, avec par exemple 9 % dans la population d'EPIMIL en France [13] ou encore 23,3 % dans une population tunisienne [14]. Des études sur les habitudes alimentaires de notre population, notamment sur les apports en vitamines B pourraient apporter des explications aux résultats observés. En outre, malgré que les patients insuffisants rénaux aient été exclus de cette étude, nous ne pouvons pas écarter la présence d'une insuffisance rénale à minima dans cette population hypertendue (53,2 %) qui pourrait contribuer à l'hyperhomocystéinémie retrouvée.

La découverte de l'homocystéine comme facteur de risque cardiovasculaire remonte aux années 1960, chez des patients atteints d'homocystinurie héréditaire due à un déficit enzymatique en cystathionine synthase, méthionine synthase ou méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) [15]. Par la suite, de nombreuses études épidémiologiques rétrospectives et prospectives ont suggéré que l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque indépendant de l'athérosclérose [16]. Les études expérimentales permettent d'expliquer cette association, par les nombreux mécanismes qui sont utilisés par l'homcystéine, notamment en provoquant des dommages artériels et en favorisant l'agrégation plaquettaire [17,18]. Ceci a conduit les chercheurs pendant de nombreuses années à rechercher des cibles thérapeutiques potentiels qui permettraient d'agir sur ce facteur de risque non conventionnel. L'analyse du catabolisme de cet acide aminé soufré révèle le rôle majeur des vitamines du groupe B. Des études d'intervention ont donc été mené afin d'évaluer l'intérêt d'une supplémentation en vitamine B6, B9 ou encore B12 dans la protection contre les évènements cardiovasculaires. Les résultats ont montré une baisse significative de l'homocystéinémie de l'ordre de 25 %. Toutefois, aucun effet protecteur n'a été observé à l'exception de l'accident vasculaire cérébral [19,20] et en cas d'homocystinurie héréditaire.

Conclusion

La prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients présentant un SM est importante dans notre population. Elle augmente avec l'âge et le nombre de composants du SM, sans qu'il n'y ait de relation entre l'hyperhomocystéinémie et ces composants étudiés séparément. Ces résultats suggèrent une réelle réflexion sur la possibilité d'intégrer le dosage de l'homocystéine qui est adaptable sur les automates d'immunoanalyse et rapidement réalisable (une dizaine de minutes), dans la définition du SM.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Raoux F. Syndrome métabolique : définitions et épidémiologie. Mt Cardio 2006;2(2):174—82.

[2] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005;365(9468):1415—28.

[3] Cherifi MEH, Rayane T, Guechi Z, Zenati A. Homocystéine et athérosclérose chez les insuffisants rénaux chroniques. Rev Fr Lab 2007;396:30—1.

[4] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. Lancet 2005;366:1059—62.

[5] Lachgar M, Moulin G, Taieb J. Performances analytiques d'un nouveau dosage de l'estradiol pour l'Advia-Centaur (Siemens): évaluation clinique dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation. Ann Biol Clin 2012;70(5):581—9.

[6] La'ulu SL, Rawlins ML, Pfeiffer CM, Zhang M, Roberts WL. Performance characteristics of six homocysteine assays. Am J Clin Pathol 2008;130(6):969—75.

[7] Ferjani W, Bouzid K, Khiari K, Tekaya R, Mchirgui N, Abdallah NB, et al. Relation entre l'homocystéine et la créatinine sanguines chez des sujets atteints de syndrome métabolique et association entre l'hyperhomocystéinémie et le syndrome métabolique. Immunoanal Biol Special 2011;26(5):244—9.

[8] Dominguez LJ, Galioto A, Pineo A, Ferlisi A, Ciaccio M, Putignano E, et al. Age, homocysteine, and oxidative stress: relation to hypertension and type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Nutr 2010;29(1):1—6.

[9] Catena C, Colussi G, Nait F, Capobianco F, Sechi LA. Elevated homocysteine levels are associated with the metabolic syndrome and cardiovascular events in hypertensive patients. Am J Hypertens 2014:hpu248.

[10] Esteghamati A, Hafezi-Nejad N, Zandieh A, Sheikhbahaei S, Ebadi M, et al. Homocysteine and metabolic syndrome: from clustering to additional utility in prediction of coronary heart disease. J Card 2014;64(4):290—6.

[11] Nayak BS, Pinto Pereira LM, Seemungal T, Davis G, Teelucksingh S, Jagessar A, et al. Relationship of fasting total homocysteine, high sensitivity C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in Trinidadian subjects. Arch Physiol Biochem 2013;119(1):22—6.

[12] Liu CP, Lin YL, Lin YH, Pao KY, Wu VC, Su TC, et al. The impact of metabolic syndrome, homocysteine, and B vitamins on carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients. Acta Cardiol Sin 2013;29(1):56—63.

[13] Chellak S, Bigaillon C, El Jahiri Y, Garcia C, Ceppa F, Mayaudon H, et al. Homocystéine et paramètres du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire chez 2045 militaires : étude EPIMIL. Immunoanal Biol Special 2005;20(3):169—72.

[14] Lakhoua Y, Khiari K, Mchirgui N, Ali IH, Oueslatie I, et al. Syndrome métabolique et homocysteine. Diabetes Metab 2013;39:A107.
[15] McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. Exp Rev Clin Pharmacol 2015;8(2):211—9.
[16] Dayal S, Lentz SR. Homocysteine. Atheroscler Risks Mech Ther 2015:53—62.
[17] Zhang S, Yong-Yi B, Luo LM, Xiao WK, Wu HM, Ye P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. J Geriatr Cardiol 2014;11:32—8.
[18] Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. Nutr J 2015;14(1):6.
[19] Ji Y, Tan S, Xu Y, Chandra A, Shi C, Song B, et al. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis. Neurology 2013;81(15):1298—307.
[20] Huang T, Chen Y, Yang B, Yang J, Wahlqvist ML, Li D. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. Clin Nutr 2012;31(4):448—54.

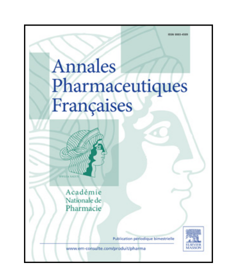
Annales Pharmaceutiques Françaises (2017) **75**, 59—66



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Impact de la chute des brevets sur le critère « qualité » et sur le prix des médicaments à l'hôpital : étude sur cinq anticancéreux entre 2008 et 2015 à l'Assistance publique—Hôpitaux de Paris☆



Impact of the expiry of the patent on quality and price of medicines at hospital: Study of five anticancer drugs from 2008 to 2015 at the Assistance publique—Hôpitaux de Paris

V. Siorat[a,*,b], **C. Raybaut**[a,b], **N. Poisson**[a,b], **P. Paubel**[a,c]

[a] *Service évaluations pharmaceutiques et bon usage, AGEPS, AP—HP, 7, rue du Fer-à-Moulin, 75005 Paris, France*
[b] *UF évaluation et achat des médicaments, agence générale des équipements et des produits de santé (AGEPS), Assistance publique—Hôpitaux de Paris (AP—HP), 7, rue du Fer-à-Moulin, 75005 Paris, France*
[c] *Faculté de pharmacie de Paris, institut droit et santé, Inserm UMR S 1145, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France*

Reçu le 2 février 2016 ; accepté le 14 juin 2016
Disponible sur Internet le 14 juillet 2016

MOTS CLÉS
Anticancéreux ;
Qualité ;
Prix ;
Concurrence

Résumé
Objectifs. — Les anticancéreux représentaient en 2005 le premier poste de dépenses des médicaments utilisés en hospitalisation. Dix ans après, on peut constater que la mise sur le marché des médicaments génériques a entraîné une forte diminution de leur prix. Afin de déterminer si cette baisse s'est faite au détriment de la qualité des produits, une étude de l'évolution du rapport qualité/prix de cinq anticancéreux a été réalisée à l'AP—HP.
Méthode. — Ce travail porte sur le docétaxel, l'oxaliplatine, la gemcitabine, l'irinotécan et le paclitaxel, et cible la période de transition entre une situation de monopole et une situation de concurrence (2008—2015). Le prix est déterminé en calculant le coût au milligramme de chaque

☆ Cet article a fait l'objet d'un poster aux Journées de l'Achat Hospitalier le 9 décembre 2015.
* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : virginie.siorat@aphp.fr (V. Siorat).

http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.06.002

spécialité. La qualité est évaluée par la moyenne des notes obtenues lors de l'analyse des offres reçues au cours des procédures d'achat sur quatre critères d'évaluation : forme galénique prête à l'emploi, stabilité de la solution après dilution, sécurité d'utilisation et étiquetage.
Résultats. — Entre 2008 et 2015, le prix au milligramme de ces anticancéreux a fortement diminué, suite à la mise sur le marché des génériques. La qualité des offres des candidats est maintenue et même améliorée dans de nombreux cas. En moyenne, les notes qualité des génériques, plus basses que celles des princeps en 2008, sont désormais les plus élevées.
Conclusion. — Cette étude permet d'objectiver les effets de la chute des brevets des médicaments princeps. La mise sur le marché de médicaments génériques a permis un double bilan positif pour l'acheteur : de fortes baisses de prix et l'amélioration de la qualité, sur l'exemple des cinq anticancéreux étudiés.

KEYWORDS
Anticancer drugs;
Quality;
Price;
Competitive situation

Summary
Objectives. — Anticancer drugs were in 2005 the first expenditure item of the hospital drugs. Ten years later, it is noted that the placing on the market of generic drugs has led to a strong decrease of their price. To determine whether this decrease comes at the expense of product quality, a price-quality ratio trend study of five anticancer drugs was performed at AP—HP.
Method. — This work concerns docetaxel, oxaliplatin, gemcitabine, irinotecan and paclitaxel, and focus on the transition period between monopoly conditions and competitive situation (2008 to 2015). The price is set by calculating the cost per milligram of each specialty. Quality is evaluated by the average of quality marks obtained during the analysis of the tenders received in the purchasing procedures on four assessment criteria: ready for use form, stability of the solution after dilution, safety use and labeling.
Results. — Between 2008 and 2015, the price per milligram of these anticancer drugs decreases, following the placing on the market of generic drugs. The quality of the tenders is maintained and even improved in many cases. On average, generic rating quality, lower than that of the originators in 2008, are now the highest.
Conclusion. — This study allows an objective basis of the effects of the drop in patent originator medicines. The placing on the market of generic drugs has a double positive result for the buyer: strong price cuts, parallel to the quality improvement, through the example of five anticancer drugs studied.

Introduction

La classe des anticancéreux représente aujourd'hui un des principaux postes de dépenses des médicaments utilisés en hospitalisation à l'Assistance publique—Hôpitaux de Paris (AP—HP) (soit 135,5 millions d'euros — données 2014), après la classe des antiviraux à usage systémique dont font partie les traitements des hépatites C. Toutefois, la classe des anticancéreux est très hétérogène : elle comporte à la fois d'anciennes molécules (alkylants, antimétabolites, alcaloïdes, etc.) financées dans les groupes homogènes de séjour (GHS), mais également de plus récentes relativement coûteuses (anticorps monoclonaux et inhibiteurs de la protéine kinase par exemple), qui peuvent être financées en sus du GHS.

En effet, dans le système de financement des établissements de santé par la tarification à l'activité (T2A), la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation a été créée afin de garantir à tous les patients l'accès aux médicaments innovants et coûteux. Leur prise en charge par l'assurance maladie est intégrale en contrepartie du respect par les établissements de santé des dispositions du contrat de bon usage signé avec l'agence régionale de santé (ARS) [1]. Pour ces spécialités, leur remboursement est effectué sur la base d'un tarif de responsabilité déterminé par le comité économique des produits de santé (CEPS).

Les anticancéreux représentaient déjà en 2005 le premier poste de dépenses des médicaments utilisés en hospitalisation (86,5 millions d'euros) à l'AP—HP, soit près d'un tiers du total (265,2 millions d'euros).

Depuis 2005, les brevets protégeant les molécules de plusieurs médicaments princeps d'anticancéreux sont tombés dans le domaine public.

En conformité avec les dispositions du Code des marchés publics [2], les anticancéreux nouvellement génériqués

ont été mis en concurrence selon une procédure formalisée d'appel d'offres. Ce type de procédure est soumis à des règles de publicité et de mise en concurrence destinées à respecter les principes fondamentaux de tout marché public : liberté d'accès à la commande publique, égalité de traitement des candidats, transparence des procédures [3].

Dans un appel d'offres, des critères de choix sont définis au préalable de la consultation et pondérés afin de départager les candidats. Pour les anticancéreux, le critère majoritaire retenu à l'AP—HP est la qualité de la fourniture, puisqu'il représente 70 % de la note finale contre 30 % pour le prix.

En dix ans, la perte de brevet pour des anticancéreux précédemment onéreux, ainsi que les baisses successives des tarifs de responsabilité, ont permis une forte diminution des prix de ces médicaments.

Toutefois, si l'apparition sur le marché de médicaments génériques a permis d'exercer une pression sur les prix des anticancéreux, certains acteurs s'interrogent quant à la qualité de ces produits.

Dans ce travail, l'objectif est d'évaluer les résultats de la mise en concurrence des anticancéreux. En particulier, cette étude s'attache à déterminer si les baisses de prix engendrées par cette situation concurrentielle s'est faite au détriment de la qualité des produits retenus au marché. Afin de répondre à cette interrogation, une analyse de l'évolution du rapport qualité/prix de cinq anticancéreux a été réalisée à l'AP—HP.

Matériel et méthodes

À partir du palmarès des médicaments arrivant en tête des dépenses des produits utilisés en hospitalisation en 2005, nous avons identifié les cinq premiers anticancéreux en chiffre d'affaires annuel réalisé (sont exclus les anticorps monoclonaux) : le docétaxel, l'oxaliplatine, la gemcitabine, l'irinotécan et le paclitaxel.

L'étude cible la période de transition entre une situation de monopole (marchés négociés) et de concurrence (marchés d'appels d'offres), soit entre 2008 et 2015.

Prix des anticancéreux

Le prix proposé pour une spécialité dépend de facteurs liés au produit (coût de revient industriel, difficulté de production, ...) mais pas uniquement : il est aussi déterminé par la politique commerciale choisie par le fournisseur. Le prix est donc extrêmement hétérogène d'un laboratoire à l'autre, et peut varier d'un facteur 1 à 4. Pour cette raison dans ce travail, le choix du prix étudié ne s'est pas porté sur le prix moyen des offres reçues, peu représentatif du prix du marché, mais sur le prix obtenu à l'AP—HP. Il correspond au prix du marché négocié lorsqu'il n'existe pas de concurrence, et au prix du candidat retenu en appel d'offres lorsque cette procédure est mise en œuvre.

Dans le cas où une spécialité présenterait plusieurs dosages, le prix d'analyse dans un appel d'offres est proportionnel aux quantités publiées dans le dossier de consultation des entreprises (DCE). Par simplification, dans cette étude, le prix est déterminé en calculant la moyenne du prix au milligramme des différents dosages de chaque spécialité.

Afin de comparer ces prix à une valeur de référence, le tarif CEPS en vigueur sur la période étudié a été relevé, et rapporté au milligramme (ou prix moyen au milligramme en cas de dosages multiples).

Qualité des anticancéreux

Lors des procédures d'appels d'offres, les critères qualité représentaient sur la période de l'étude 70 % de la note globale, soit 70 points sur une note totale de 100 points.

L'évaluation technique des offres s'appuie notamment sur :

- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- des études de stabilité complémentaires au RCP validées par le pharmacien responsable du laboratoire soumissionnaire ;
- un spécimen complet par référence proposée jusqu'au conditionnement secondaire, y compris la notice d'utilisation ;
- des photographies de l'ensemble des faces du conditionnement tertiaire (ou carton de groupage ou carton de colisage) par référence proposée.

L'ensemble de ces éléments permet de juger les offres en fonction de sous-critères déterminés et pondérés avec les utilisateurs, lors d'une commission technique préparatoire de l'appel d'offres.

Lors du dernier appel d'offres (2015), les sous-critères ont été notés sur 10 points et pondérés de la façon suivante (Fig. 1) :

- forme galénique : poudre ou solution (privilégiées quand non exigées), absence ou présence d'excipient à effet notoire (8 points) ;
- durées de stabilité du produit non ouvert, de la solution avant dilution (reconstituée ou après premier prélèvement) et de la solution après dilution dans le solvant d'administration ; et conditions de conservation (température, lumière) (22 points) ;
- conditionnement primaire (flacon, ampoule,...) : sécurité d'utilisation (matériau, site de prélèvement), décontamination des flacons (données fournies par le laboratoire sur le remplissage et la décontamination des flacons, protection des flacons) et étiquetage (lisibilité...) (20 points) ;
- conditionnement secondaire : sécurité d'utilisation (risque de confusion entre les dosages, conditionnement renforcé, éléments de calage du conditionnement primaire), conditionnement unitaire ou non unitaire, étiquetage (lisibilité) (8 points) ;
- conditionnement tertiaire (carton de groupage ou carton de colisage) : étiquetage (mention de cytotoxique, lisibilité) (2 points) ;
- qualité de l'information médicale du fournisseur sur le produit et la formation, basée sur les documents inclus dans l'offre (4 points) ;
- développement durable : moyens mis en œuvre par l'entreprise pour les produits présentés (3 points) ;
- qualité de la réponse du candidat : dossier technique complet (3 points).

Dans ce travail, quatre sous-critères « qualité » évalués lors des différentes procédures d'appels d'offres de la

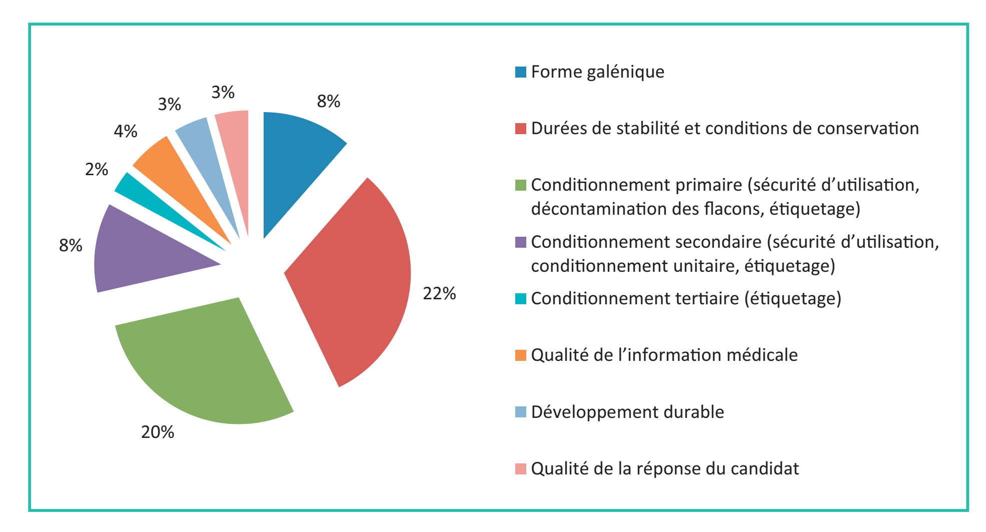


Figure 1. Pondération des critères « qualité » analysés lors des procédures d'appel d'offres.
Weighting of the ''quality'' criteria analyzed in the tender procedures.

période étudiée ont été analysées plus précisément du fait de leur importance pour les utilisateurs :

- la forme prête à l'emploi ;
- la stabilité de la solution après dilution dans le solvant d'administration ;
- la sécurité d'utilisation du conditionnement primaire (matériau, site de prélèvement) ;
- l'étiquetage (lisibilité, . . .) du conditionnement primaire.

Ces quatre sous-critères ont chacun été notés sur dix points. Au total, la note « qualité » attribuée aux produits présentés par les candidats était donc au maximum de 40 points.

Nombre de fournisseurs soumissionnaires

Le nombre de fournisseurs ayant proposé une candidature pour les cinq anticancéreux étudiés a été relevé pour chaque appel d'offres, en précisant s'il s'agissait du laboratoire princeps ou d'un générique.

Résultats

Prix des anticancéreux

En 2008, l'oxaliplatine et le paclitaxel ont été mis en concurrence pour la première fois à l'AP—HP. Par la suite, la gemcitabine et l'irinotécan (2009), puis le docétaxel (2011) ont également fait l'objet d'un premier appel d'offres (Fig. 2).

Entre 2008 et 2015, le prix moyen au milligramme des anticancéreux étudiés est passé de 2,403 €HT/mg [0,200 ; 8,786] à 0,073 €HT/mg [0,014 ; 0,084] (Fig. 3). En moyenne, le prix a ainsi diminué de 91 % [86 % ; 99 %] (Tableau 1).

Le docétaxel est l'anticancéreux dont le prix a le plus chuté : −99 % entre 2008 et 2015. Celui dont le prix a le moins chuté est le paclitaxel avec cependant une baisse de −86 %.

Qualité des anticancéreux

Les notes qualité sont stables ou augmentent sur la période de l'étude, quel que soit l'anticancéreux, avec en moyenne une progression de 28 points [17 ; 35] à 34 points [33 ; 35] sur 40 (Fig. 4).

En moyenne, les notes qualité des médicaments génériques, auparavant plus basses que celle du princeps, sont désormais les plus élevées (Fig. 5).

Les notes des quatre sous-critères qualité augmentent de 1 à 2 points entre 2008 et 2015. L'étiquetage est le critère dont les notes qualité progressent le plus (Fig. 6).

Nombre de fournisseurs soumissionnaires

Le nombre de fournisseurs soumissionnaires pour chacun des lots par appel d'offres varie de deux à dix, avec une moyenne de cinq (Fig. 2). Le laboratoire princeps a répondu à 13 des 21 procédures d'appel d'offres (soit 62 %).

Discussion

Prix des anticancéreux

Entre 2008 et 2015, le prix moyen au milligramme des cinq anticancéreux étudiés est en très forte baisse, créant une « rupture » dans la courbe du prix au milligramme en 2009 pour l'irinotécan, la gemcitabine, l'oxaliplatine, et le paclitaxel, et en 2011 pour le docétaxel. Elle a lieu en particulier l'année de leur première mise en concurrence (docétaxel, irinotécan, gemcitabine) ou deuxième mise en concurrence (oxaliplatine, paclitaxel). Par la suite, les prix moyens au milligramme des anticancéreux continuent à décroître ou se stabilisent.

Le nombre de candidats soumissionnaires et la participation du laboratoire princeps lors d'un appel d'offres ne semble pas avoir d'impact sur le prix.

Lors du dernier appel d'offres relatif aux anticancéreux à l'AP—HP, les médicaments génériques représentaient 49 %

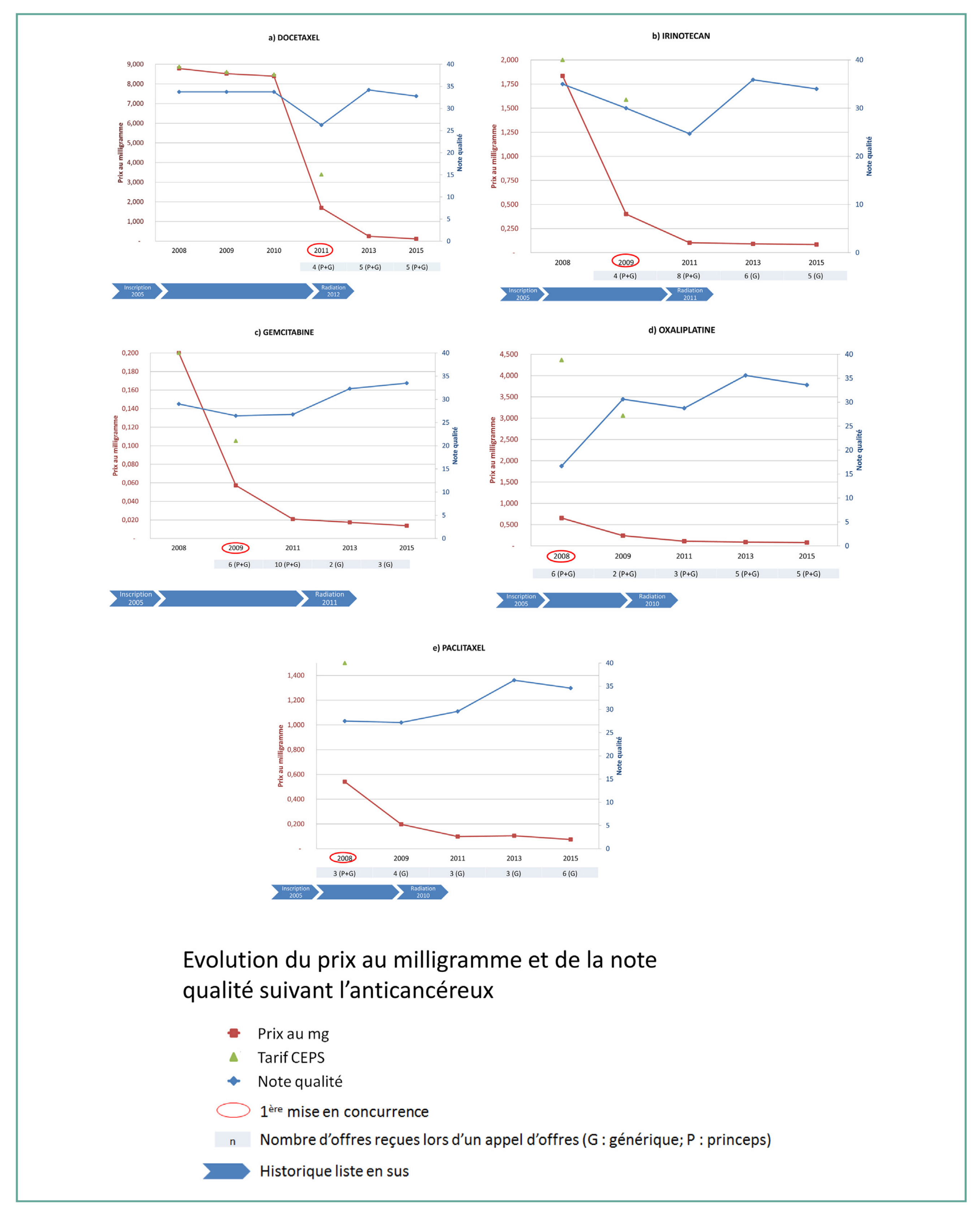


Figure 2. Évolution du prix au milligramme et de la note qualité suivant l'anticancéreux : a : docétaxel ; b : irinotécan ; c : gemcitabine ; d : oxaliplatine ; e : paclitaxel.
Evolution of the price per milligram and the average ''quality'' mark according to the anticancer drug: a: docetaxel; b: irinotecan; c: gemcitabine; d: oxaliplatin; e: paclitaxel.

Tableau 1 Évolution entre 2008 et 2015 des prix moyens au milligramme des cinq anticancéreux étudiés.
Evolution of average prices per milligram of five anticancer drugs studied between 2008 and 2015.

	2008	2009	2010	2011	2013	2015	% baisse 2008—2015
Docétaxel	8,786	8,523	8,398	1,697	0,250	0,078	−99
Irinotécan	1,835	0,400	0,400	0,103	0,092	0,084	−95
Gémcitabine	0,200	0,057	0,057	0,021	0,017	0,014	−93
Oxaliplatine	0,654	0,240	0,240	0,110	0,090	0,078	−88
Paclitaxel	0,541	0,197	0,197	0,098	0,105	0,074	−86
Moyenne							−91



Figure 3. Évolution de la note moyenne en qualité et du prix au milligramme des anticancéreux entre 2008 et 2015.
Evolution of the average ''quality'' mark and price per milligram of anticancer drugs between 2008 and 2015.



(1,47 millions d'euros) du chiffre d'affaires annuel, contre 51 % (1,54 millions d'euros) pour les médicaments princeps.

La diminution des prix avait été amorcée dès les années précédentes lorsque le tarif de responsabilité de ces médicaments, alors inscrits sur la liste en sus, avait été réévalué régulièrement à la baisse par le CEPS. Par exemple, le docétaxel, inscrit sur la liste en sus en 2005, a subi deux baisses

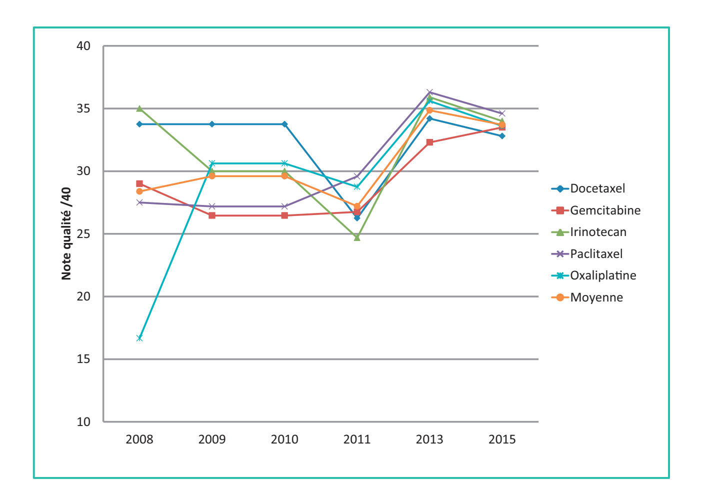


Figure 4. Évolution de la note qualité des anticancéreux entre 2008 et 2015.
Evolution of the ''quality'' mark of anticancer drugs between 2008 and 2015.



Figure 5. Évolution de la note qualité moyenne des anticancéreux entre 2008 et 2015 selon le fournisseur.
Evolution of the average ''quality'' mark of anticancer drugs between 2008 and 2015 according to the supplier.

de tarif successives en septembre 2009 et mai 2010 (Fig. 2). La mise sur le marché de médicaments génériques en 2010 a entraîné une accélération de la chute des prix.

La mise en concurrence des anticancéreux permet non seulement d'obtenir des prix intéressants pour les hôpitaux, mais elle peut également leur faire bénéficier d'une rémunération complémentaire de l'assurance maladie. Cette rémunération intervient dans le cadre du remboursement

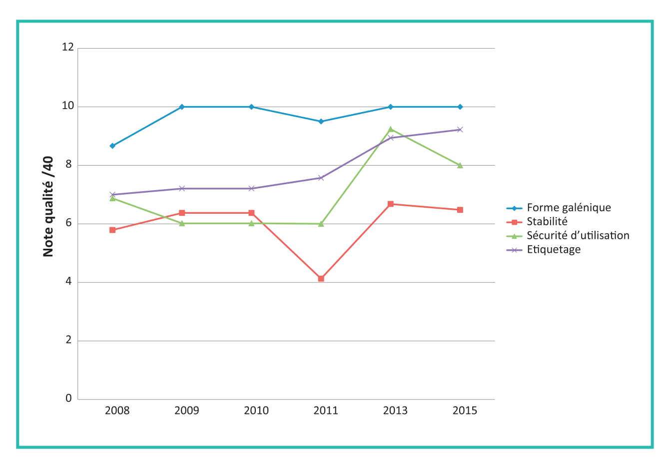


Figure 6. Évolution de la note qualité moyenne des anticancéreux entre 2008 et 2015 selon le critère qualité.
Evolution of the average ''quality'' mark of anticancer drugs between 2008 and 2015 according to the quality criteria.

d'un médicament inscrit sur la liste en sus, pour lequel l'hôpital aurait obtenu un prix d'achat inférieur au tarif CEPS. Elle est appelée « écart médicament indemnisable » (EMI), et correspond à la moitié de l'écart entre le tarif CEPS et le prix d'achat réel. Ce dispositif a pour but de limiter le sur-remboursement par l'assurance maladie et de conserver l'incitation à la performance d'achat des hôpitaux.

Ainsi, lorsque les médicaments génériques sont mis sur le marché, ils permettent d'abaisser le prix obtenu par les hôpitaux mais aussi de faire jouer cette marge d'intéressement. Cependant, l'EMI augmente les recettes pour l'hôpital uniquement si le médicament est inscrit sur la liste en sus. Généralement deux à quatre ans après la mise sur le marché des génériques, le médicament est radié de cette liste. Lorsque le médicament est réintégré dans le GHS, l'hôpital perd alors l'EMI pour ces médicaments et donc des ressources financières.

Qualité des anticancéreux

Concernant le critère qualité, les notes attribuées sont globalement en augmentation, et ce grâce aux notes des médicaments génériques. En effet, leur note qualité n'a cessé de progresser, alors que celle des médicaments princeps est restée globalement stable (Fig. 5).

Les points d'amélioration concernent l'ensemble des critères qualité étudiés. En premier lieu l'étiquetage, avec une meilleure lisibilité et la présence de mentions qui n'étaient pas systématiquement présentes, telles que le dosage, la concentration, le volume, la voie d'administration ou des pictogrammes de sécurité. Un étiquetage clair, sans ambiguïté et complet du conditionnement est essentiel et représente un des axes de prévention des erreurs médicamenteuses édictés par le Conseil de l'Europe [4].

Pour la gemcitabine, une forme prête à l'emploi a été mise à disposition sur le marché, permettant une meilleure praticité ainsi qu'un gain de temps lors de la préparation.

D'autre part, la fourniture de données de stabilité de plus en plus étayées permet une meilleure gestion des reliquats par les utilisateurs lors de la préparation des chimiothérapies.

De plus, l'amélioration de la sécurité d'utilisation se traduit par un matériau de conditionnement primaire résistant ou incassable, un site de prélèvement de taille adaptée à la pratique et une protection des flacons en cas de bris (application d'une coupelle, d'un film ou d'une autre protection plastique sécurisée).

Tous ces critères sont primordiaux pour les utilisateurs, dans la mesure où ils impactent directement leur sécurité, ainsi que l'organisation de l'activité des unités centralisées de reconstitution des chimiothérapies.

Le dernier aspect d'amélioration concerne la qualité globale de l'offre proposée par les fournisseurs. Les anticancéreux représentent un secteur attractif et compétitif, puisqu'un nombre important de fournisseurs soumissionnent aux appels d'offres. En conséquence, au cours des différentes procédures d'achat, l'offre est devenue plus complète. Les gammes se sont élargies et le nombre de dosages proposés est devenu plus important. En outre, des entretiens entre les experts acheteurs et les différents laboratoires sont organisés après publication des résultats d'attribution des lots. Ils permettent de dresser le bilan des offres proposées et de faire état des points à corriger ultérieurement. Ils participent également à l'amélioration de l'offre.

A contrario, depuis 2008, une forte augmentation des ruptures a été observée, en particulier l'année 2012 [5], et les anticancéreux injectables ont été fortement touchés. Par la suite, le nombre de ruptures d'anticancéreux a diminué, mais la capacité d'assurer la fourniture du médicament sur l'ensemble de la période du marché reste un point critique. Cependant, l'acheteur peut exiger la justification de la capacité technique d'exécution des marchés aux fournisseurs, mais ne peut éliminer un candidat en raison de « l'absence de références relatives à l'exécution de précédents marchés de même nature » [3]. En d'autres termes, l'acheteur peut demander les moyens mis en œuvre pour assurer l'approvisionnement mais ne peut écarter un candidat sous prétexte qu'il présente sa première candidature ou parce qu'il a rencontré des difficultés d'approvisionnement au cours de précédents appels d'offres. Néanmoins, la nouvelle directive européenne sur les marché publics [6] permet désormais de ne pas retenir un candidat défaillant dans un marché précédent si « des défaillances importantes ou persistantes de l'opérateur économique ont été constatées lors de l'exécution d'une obligation essentielle qui lui incombait dans le cadre d'un marché public antérieur, [...], lorsque ces défaillances ont donné lieu à la résiliation dudit marché [...], à des dommages et intérêts ou à une autre sanction comparable ». Ces dispositions sont transposées dans la réglementation nationale sur les marchés publics [7].

Conclusion

Cette étude permet d'objectiver l'effet de la chute des brevets tant sur les prix que sur la qualité des médicaments par l'exemple de cinq anticancéreux.

D'une part, ce travail montre l'effondrement des prix suite à la mise en concurrence des médicaments anticancéreux, sans baisse de la qualité. Ces diminutions importantes de prix peuvent contribuer au financement d'autres médicaments innovants et onéreux. Lorsque l'anticancéreux est inscrit sur la liste en sus, les baisses de prix permettent non seulement de dégager des économies pour les hôpitaux, mais également de percevoir les recettes liées à l'EMI.

D'autre part, cette analyse révèle une progression de la qualité des produits portée par les médicaments génériques. Cette étude cible en outre des critères qualité pertinents pour les utilisateurs : l'étiquetage, comme axe de prévention des erreurs médicamenteuses, une forme prête à l'emploi et des données de stabilité, qui facilitent l'organisation de l'unité de reconstitution des anticancéreux, et la protection du conditionnement primaire, permettant d'assurer la sécurité des personnes amenées à manipuler le produit. De plus, l'offre fournie par les candidats est globalement toujours plus complète. Toutefois, un point d'amélioration potentiel serait l'assurance d'une meilleure sécurité d'approvisionnement afin d'éviter les ruptures.

En conclusion, la mise sur le marché de médicaments génériques a permis un bilan positif double pour l'acheteur :

des fortes baisses de prix des anticancéreux, parallèlement à l'amélioration de leur qualité.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Décret n° 2013-870 du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du Code de la sécurité sociale. JORF 2013.
[2] Décret n° 2006-975 du 1er août 2006 portant code des marchés publics. JORF 2006 [n° 179].
[3] Ministère de l'économie, de l'industrie et du numérique. Guide de bonnes pratiques en matière de marchés publics; 2014 [consulté le 28/12/2015] http://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/daj/marches_publics/conseil_acheteurs/guides/guide-bonnes-pratiques-mp.pdf.
[4] Council of Europe—Expert Group on Safe Medication Practices. Creation of a better medication safety culture in Europe: building up safe medication practices; 2006 [275 p.].
[5] Fontaine P-A [Thèse du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie] Ruptures d'approvisionnement en médicaments : analyse de la situation en France à la fin 2012 et conséquences pour les pharmacies à usage intérieur. Université Paris Sud; 2013.
[6] Directive 2014/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 26 février 2014 sur la passation des marchés publics et abrogeant la directive 2004/18/CE. JOUE 2014.
[7] Décret n° 2016-360 du 25 mars 2016 relatif aux marchés publics. JORF 2016 [n° 0074].

Annales Pharmaceutiques Françaises (2017) **75**, 67—76



Disponible en ligne sur

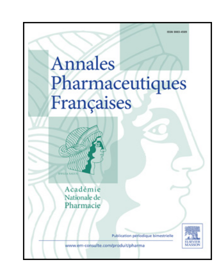


www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Étude pilote du niveau d'accord à des énoncés sur l'éthique pharmaceutique d'étudiants en pharmacie et pharmaciens hospitaliers québécois



A pilot study of the professional ethical thinking of Quebec hospital pharmacists and pharmacy students

A. Guérin[a], **J.-F. Bussières**[b],*

[a] *Pharmacy Practice Research Unit, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada*
[b] *Pharmacy Department and Pharmacy Practice Research Unit, CHU Sainte-Justine (CHUSJ), université de Montréal, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, H3T 1C5 Montréal, Québec, Canada*

Reçu le 24 novembre 2015 ; accepté le 22 juillet 2016
Disponible sur Internet le 19 septembre 2016

MOTS CLÉS
Éthique ;
Déontologie ;
Étudiants ;
Pharmaciens hospitaliers ;
Comparaison

Résumé
Objectif. — L'objectif principal était d'évaluer la position de la communauté pharmaceutique québécoise sur des énoncés portant sur l'éthique pharmaceutique. L'objectif secondaire était de comparer le niveau d'accord d'étudiants en pharmacie et de pharmaciens hospitaliers.
Méthode. — Enquête effectuée un jour donné en 2012 et en 2013 pour les étudiants et du 29/08/2014 au 02/09/2014 pour les pharmaciens. Un questionnaire de huit thèmes et 43 énoncés a été développé : formation et études (5 questions), recherche clinique (7), mise sur le marché et publicité (5), évaluation et données probantes (5), dispensation de médicaments (4), soins pharmaceutiques (9), aspects économiques (6) et déontologie (2). Une échelle de Likert à quatre choix a été utilisée afin de mesurer le niveau d'accord. L'issue principale était la différence entre le niveau d'accord des étudiants en pharmacie et des pharmaciens hospitaliers. Le test du Khi^2 a été utilisé.
Résultats. — Un total de 347 étudiants et 398 pharmaciens a répondu à l'enquête. Il y avait une différence statistiquement significative du niveau d'accord pour 28 énoncés sur les 43. Les différences portaient sur les huit thèmes du questionnaire, soit formation et études (3/5 questions

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca (J.-F. Bussières).

http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2016.07.004
0003-4509/

significativement différentes), recherche clinique (2/7), mise sur le marché et publicité (2/5), évaluation et données probantes (4/5), dispensation de médicaments (4/4), soins pharmaceutiques (5/9), aspects économiques (6/6) et déontologie (2/2). Les résultats confirment une grande sensibilité éthique des étudiants en pharmacie et pharmaciens hospitaliers vis-à-vis de la plupart de ces énoncés.
Conclusion. — Cette étude montre qu'il existe une différence entre pharmaciens et étudiants en pharmacie sur des énoncés portant sur l'éthique pharmaceutique.

KEYWORDS
Ethics;
Deontology;
Students;
Hospital pharmacist;
Comparison

Summary
Objective. — The main objective was to assess the position of Quebec pharmaceutical community about pharmaceutical ethics statements. The second objective was to compare the level of agreement of pharmacy students and hospitals pharmacists.
Method. — Survey conducted one day given in 2012 and 2013 for students in 2013 and from 29/08/2014 to 02/09/2014 for pharmacists. A questionnaire of eight themes and 43 statements was developed: training and education (5 questions), clinical research (7) advertising and marketing (5) evaluation (5) dispensing medication (4), pharmaceutical care (9) economic aspect (6) and code of ethics (2). A Likert scale with four choices was used to measure the level of agreement. The primary outcome was the difference between the level of agreement of pharmacy students and hospital pharmacists. The Chi^2 test was used.
Results. — A total of 347 students and 398 pharmacists responded to the survey. There was a statistically significant difference regarding the level of agreement with 28 statements on 43. The differences focused on eight themes of the questionnaire, or training and education (3/5 significantly different questions), clinical research (2/7), advertising and marketing (2/5), Evaluation (4/5) dispensing medication (4/4), pharmaceutical care (5/9), economic aspect (6/6) and ethics (2/2).
Conclusion. — This study shows that there is a difference between pharmacists and pharmacy students about pharmaceutical ethics statements.

Introduction

L'exercice de la pharmacie et le rapport entre les pharmaciens est guidé par le Code de déontologie.

En France, une nouvelle version du Code de déontologie sera proposée par l'Ordre des pharmaciens au cours de l'année 2016, après consultation des pharmaciens et des étudiants en pharmacie [1].

Au Canada, l'exercice de la pharmacie est de compétence provinciale. Chaque législature adopte un cadre juridique propre à chaque profession du domaine de la santé. Au Québec, le Code de déontologie des pharmaciens a fait l'objet d'une refonte en profondeur en 2008, en réaction à des enjeux éthiques de nature commerciale impliquant notamment les prix payés et les remises versées par les fabricants de médicaments génériques et des ententes signées entre pharmaciens propriétaires et propriétaires de résidences pour personnes âgées [2]. Cette refonte a notamment permis de bonifier le cadre déontologique incluant les relations avec l'industrie pharmaceutique et la participation à la recherche clinique. Plusieurs associations sont actuellement en train de revoir leur cadre éthique afin de soutenir l'exercice de leurs membres. L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES) a également revu son cadre éthique [3].

Au cours des dernières années, notre équipe de recherche a mené une étude comparative sur la réflexion éthique des internes en pharmacie français et québécois [4]. Cette étude a démontré des différences entre les internes en pharmacie français et québécois notamment en termes d'exposition à l'éthique durant le parcours académique. Dans la perspective prochaine de consultation des pharmaciens et des étudiants français pour l'élaboration et la révision du Code de déontologie, nous nous intéressons à la pensée éthique des pharmaciens hospitaliers et des étudiants.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la position de la communauté pharmaceutique québécoise sur des énoncés portant sur l'éthique pharmaceutique. L'objectif secondaire était de comparer le niveau d'accord d'étudiants en pharmacie et de pharmaciens hospitaliers.

Tableau 1 Profil démographique des 745 répondants au questionnaire.
Demographic profile of the 745 survey respondents.

	Pharmaciens		Étudiants	
Répondants *n* (%)	398	(99,5)	347	(22,6)
Femmes répondantes *n* (%)	295	(74,3)	206	(59,4)
Âge médian (min-max)	41 (25—74)		22 (19—36)	
En pratique				
A déjà fait face à des issues éthiques	283	71,8	198	57,1
Estime avoir suffisamment de perspective/connaissance/formation pour prendre une décision (*n* (%)	137	34,4	NA (question non posée)	NA (question non posée)

Méthode

Questionnaire

Enquête descriptive transversale, basée sur un questionnaire en ligne. Le questionnaire utilisé pour une enquête précédente a été utilisé [4]. Le questionnaire comprenait 43 énoncés fondés sur huit thèmes éthiques (i.e. formation et études, recherche clinique, mise sur le marché et publicité, évaluation et données probantes, dispensation de médicaments, soins pharmaceutiques/pharmacie clinique, aspects économiques et déontologie). Pour chaque énoncé, les répondants devaient indiquer leur niveau d'accord/désaccord sur la base d'une échelle de Likert à 4 points (totalement en accord, partiellement en accord, partiellement en désaccord et totalement en désaccord). Toutes les déclarations ont été formulées positivement. Le questionnaire a été publié sur SurveyMonkey©. Les réponses étaient anonymes. Les participants ont été informés avant la finalisation du questionnaire que les résultats feraient l'objet d'une publication.

Population à l'étude

Une invitation à participer à l'étude a été envoyée par email aux 200 étudiants de 3e année de pharmacie présents au cours de l'année 2012 et aux 200 étudiants de l'année 2013. Les étudiants en pharmacie ont pu répondre au questionnaire en ligne le jour donné du cours de l'année 2012 et de l'année 2013. La participation était volontaire et anonyme.

Une invitation à participer à l'étude a été envoyée par email à l'ensemble des pharmaciens hospitaliers québécois membres de l'APES ($n = 1537$), le 29 août 2014. Les pharmaciens hospitaliers ont pu répondre au questionnaire entre le 29 août 2014 et le 02 septembre 2014.

Analyse statistique

L'accord aux énoncés éthiques a été défini par le nombre de répondants totalement ou partiellement en accord. Le désaccord aux énoncés éthiques a été défini par le nombre de répondants totalement ou partiellement en désaccord. Le test du Khi^2 a été utilisé pour comparer le niveau d'accord (accord vs. désaccord) pour chaque énoncé entre les étudiants en pharmacie et les pharmaciens hospitaliers. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Un total de 745 répondants a complété le questionnaire en ligne soit 347 étudiants et 398 pharmaciens hospitaliers. Le taux de réponse était de 99,5 % pour les étudiants et de 22,6 % pour les pharmaciens hospitaliers.

Le profil démographique des 745 répondants au questionnaire est présenté dans le Tableau 1. On ne retrouve pas une différence significative entre les étudiants en pharmacie et les pharmaciens hospitaliers pour 15 des 43 énoncés éthiques (Tableau 2).

On retrouve une différence significative entre les étudiants en pharmacie et les pharmaciens hospitaliers pour 28 des 43 énoncés (Tableau 3).

Des différences sont retrouvées au sein des huit thèmes de notre questionnaire : formation et études (3/5), recherche clinique (2/7), mise sur le marché et publicité (2/5), évaluation et données probantes (4/5), dispensation de médicaments (4/4), soins pharmaceutiques/pharmacie clinique (5/9), aspects économiques (6/6), code de Déontologie (2/2).

Discussion

Cette étude originale présente la position de la communauté pharmaceutique québécoise sur des énoncés portant sur l'éthique pharmaceutique et une comparaison entre le niveau d'accord d'étudiants en pharmacie et de pharmaciens hospitaliers québécois.

Des différences significatives sont observées entre les étudiants en pharmacie et les pharmaciens hospitaliers pour 28 des 43 énoncés du questionnaire utilisé.

Dans deux études menées aux États-Unis en 2002 et 2004, Latif suggérait que le raisonnement éthique augmente avec l'âge [5,6]. En outre, ce dernier suggérait également un raisonnement éthique plus strict chez les femmes. Notons ainsi une proportion plus élevée de femmes au sein des pharmaciens que des étudiants en pharmacie (74,3 % des pharmaciens répondants vs. 59,4 % des étudiants répondants).

Les différences observées entre les étudiants en pharmacie et les pharmaciens portent sur tous les thèmes du questionnaire. Au vue des différences observées, nous relevons que le niveau d'accord était différent pour cinq énoncés portant sur la relation avec l'industrie pharmaceutique et les répartiteurs (i.e. E3, E4, E36, E40, E41). Ainsi

Tableau 2 Profil des énoncés sans différence statistiquement significative entre pharmaciens et étudiants.
Profile statements without statistically significant difference between pharmacists and students.

Enoncés	Répondants (*n*)						
	Totalement en accord	Partiellement en accord	Partiellement en désaccord	Totalement en désaccord	Accord (totalement en accord + Partiellement en accord)	Désaccord (partiellement en désaccord + Totalement en désaccord)	P^a (accord vs. désaccord)
Formation et études							
E1 - Il faut intégrer une formation adéquate et suffisante en éthique pharmaceutique appliquée dans le cadre de la formation en pharmacie							
Pharmaciens	262	66	6	1	328 (98 %)	7 (2 %)	0,068
Étudiants	211	120	12	4	331 (95 %)	16 (5 %)	
E2 - Il faut interdire le financement des activités de formation des pharmaciens/étudiants en pharmacie par l'industrie pharmaceutique ou par les grossistes répartiteurs							
Pharmaciens	30	99	145	61	129 (38 %)	206 (62 %)	0,075
Étudiants	18	93	165	71	111 (32 %)	236 (68 %)	
Recherche clinique							
E6 - Il faut permettre la recherche sur les cellules souches afin de développer de nouvelles approches thérapeutiques complémentaires aux traitements médicamenteux							
Pharmaciens	191	127	17	0	318 (95 %)	17 (5 %)	0,091
Étudiants	217	121	8	1	338 (97 %)	9 (3 %)	
E9 - Il faut s'assurer que la compensation financière donnée aux patients qui participent à des essais cliniques tient compte du coût associé aux risques et à la réparation des dommages potentiels							
Pharmaciens	222	87	21	5	309 (92 %)	26 (8 %)	0,298
Étudiants	217	110	17	3	327 (94 %)	20 (6 %)	
E10 - Il faut obliger les équipes de recherche à publier les données brutes et pas seulement les données agrégées/analysées des résultats de leur recherche afin d'encourager les contre-évaluations par les tiers							
Pharmaciens	268	59	7	1	327 (98 %)	8 (2 %)	0,863
Étudiants	233	105	6	3	338 (97 %)	9 (3 %)	
E11 - Il faut obliger l'industrie pharmaceutique à effectuer une étude comparative de l'efficacité et de l'innocuité pas seulement contre le placebo mais aussi par rapport au(x) traitement(s) de référence réellement utilisé(s) en clinique							
Pharmaciens	286	45	4	0	331 (99 %)	4 (1 %)	0,960
Étudiants	255	88	4	0	343 (99 %)	4 (1 %)	
E12 - Il faut encourager la publication de résultats cliniques et scientifiques négatifs et pas seulement de résultats positifs							
Pharmaciens	321	13	0	1	334 (99,7)	1 (0,3 %)	0,980
Étudiants	308	38	0	1	346 (99,7)	1 (0,3 %)	
Mise sur le marché et publicité							
E13 - Il faut interdire la présence de représentants/visiteurs pharmaceutiques dans les établissements de santé							
Pharmaciens	33	131	103	68	164 (49 %)	171 (51 %)	0,948
Étudiants	38	131	135	43	169 (49 %)	178 (51 %)	

Tableau 2 (*Suite*)

Enoncés	Répondants (*n*)						
	Totalement en accord	Partiellement en accord	Partiellement en désaccord	Totalement en désaccord	Accord (totalement en accord + Partiellement en accord)	Désaccord (partiellement en désaccord + Totalement en désaccord)	P^a (accord vs. désaccord)
E16 - Il ne faut/faudrait pas que le patient puisse acheter de médicaments de vente libre sans le contrôle physique du pharmacien							
Pharmaciens	77	140	94	24	217 (65 %)	118 (35 %)	0,284
Étudiants	68	143	117	19	211 (61 %)	136 (39 %)	
E17 - Il faut des mesures législatives obligeant une industrie pharmaceutique à ne pas retirer du marché un médicament qui ne représente plus un intérêt commercial suffisant mais qui reste nécessaire pour certains patients							
Pharmaciens	262	59	13	1	321 (96 %)	14 (4 %)	0,158
Étudiants	184	140	20	3	324 (93 %)	23 (7 %)	
Évaluation et données probantes							
E18 - Il ne faut utiliser que des médicaments comportant des preuves de qualité quant à leur efficacité et leur innocuité i.e. exercer selon une pratique fondée sur les preuves (« evidence based medicine »)							
Pharmaciens	133	165	29	8	298 (89 %)	37 (11 %)	0,440
Étudiants	93	209	41	4	302 (87 %)	45 (13 %)	
Soins pharmaceutiques/pharmacie clinique							
E27 - Il faut légaliser l'euthanasie afin d'encadrer plus clairement l'utilisation de stupéfiants et de substances contrôlées chez les patients en soins palliatifs ou de fin de vie							
Pharmaciens	98	144	52	41	242 (72 %)	93 (28 %)	0,778
Étudiants	97	157	60	33	254 (73 %)	93 (27 %)	
E28 - Il faut permettre au pharmacien d'informer adéquatement le patient qui désire connaître la dose létale d'un médicament qu'il a en sa possession, pour mettre fin à ses jours dans un contexte de soins palliatifs							
Pharmaciens	28	86	118	103	114 (34 %)	221 (66 %)	0,995
Étudiants	36	82	135	94	118 (34 %)	229 (66 %)	
E32 - Il faut s'assurer que le personnel technique qui collabore à la pratique pharmaceutique respecte la confidentialité							
Pharmaciens	330	4	1	0	334 (99,7)	1 (0,3 %)	0,980
Étudiants	334	12	1	0	346 (99,7)	1 (0,3 %)	
E35 - Les professionnels de santé devraient déclarer tout effet indésirable médicamenteux pertinent présenté par un patient et dont ils ont connaissance							
Pharmaciens	209	101	22	3	310 (92 %)	25 (8 %)	0,291
Étudiants	251	77	19	0	328 (95 %)	19 (5 %)	

[a] Test du Khi^2.

Tableau 3 Profil des énoncés AVEC une différence statistiquement significative entre pharmaciens et étudiants.
Profile of statements WITH a statistically significant difference between pharmacists and students.

Statements	Totalement en accord	Partiellement en accord	Partiellement en désaccord	Totalement en désaccord	Accord (totalement en accord + partiellement en accord)	Désaccord (Partiellement en désaccord + Totalement en désaccord)	P[a] (Accord vs. Désaccord)
Formation et etudes							
E3 - Il faut interdire le financement des activités « récréatives » étudiantes par l'industrie pharmaceutique ou par les grossistes répartiteurs							
Pharmaciens	163	89	64	19	252 (75 %)	83 (25 %)	< 0,001
Étudiants	17	78	150	102	95 (27 %)	252 (73 %)	
E4 - Il faut interdire le financement d'infrastructures et d'activités universitaires par l'industrie pharmaceutique ou par les grossistes répartiteurs							
Pharmaciens	35	97	144	59	132 (39 %)	203 (61 %)	< 0,001
Étudiants	13	57	178	99	70 (20 %)	277 (80 %)	
E5 - Il faut encourager le recours à des logiciels permettant la détection, par les correcteurs, de plagiat et de fraude à partir du web ou d'autres sources lors de la rédaction de travaux par les étudiants en pharmacie							
Pharmaciens	205	104	20	6	309 (92 %)	26 (8 %)	0,004
Étudiants	134	162	36	15	296 (85 %)	51 (15 %)	
Recherche clinique							
E7 - Il faut obliger l'industrie pharmaceutique à effectuer des études sur des populations vulnérables (p.ex. pédiatrie, obstétrique, gériatrie) même s'il n'existe pas un marché jugé suffisamment rentable et important							
Pharmaciens	163	135	30	7	298 (89 %)	37 (11 %)	< 0,001
Étudiants	88	165	70	24	253 (73 %)	94 (27 %)	
E8 - Il faut obliger l'industrie pharmaceutique à effectuer des études sur des maladies orphelines même s'il n'existe pas un marché jugé suffisamment rentable et important							
Pharmaciens	149	149	33	4	298 (89 %)	37 (11 %)	< 0,001
Étudiants	90	176	67	14	266 (77 %)	81 (23 %)	
Mise sur le marché et publicité							
E14 - Il ne faut pas autoriser la publicité au grand public sur les médicaments d'ordonnance qui joue davantage un rôle de promotion de l'utilisation plutôt que d'information et de prévention des effets indésirables							
Pharmaciens	248	69	15	3	317 (95 %)	18 (5 %)	0,004
Étudiants	217	90	31	9	307 (88 %)	40 (12 %)	
E15 - Il ne faut pas autoriser la publicité au grand public sur les médicaments sans ordonnance incluant les produits de santé naturels qui joue davantage un rôle de promotion de l'utilisation plutôt que d'information et de prévention des effets indésirables							
Pharmaciens	198	104	29	4	302 (90 %)	33 (10 %)	0,004
Étudiants	180	118	43	6	298 (86 %)	49 (14 %)	
Évaluation et données probantes							
E19 - Il faut interdire la vente en pharmacie des produits de santé naturels dont l'efficacité et l'innocuité n'ont pas été démontrées auprès d'une autorité réglementaire							
Pharmaciens	191	102	36	6	293 (87 %)	42 (13 %)	0,001
Étudiants	146	124	69	8	270 (78 %)	77 (22 %)	

Tableau 3 (*Suite*)

Statements	Totalement en accord	Partiellement en accord	Partiellement en désaccord	Totalement en désaccord	Accord (totalement en accord + partiellement en accord)	Désaccord (Partiellement en désaccord + Totalement en désaccord)	P[a] (Accord vs. Désaccord)
E20 - Il faut interdire la vente en pharmacie des produits homéopathiques dont l'efficacité et l'innocuité n'ont pas été démontrées auprès d'une autorité réglementaire							
Pharmaciens	185	104	39	7	289 (86 %)	46 (14 %)	0,002
Étudiants	149	118	68	12	267 (77 %)	80 (23 %)	
E21 - Il faut utiliser des critères d'évaluation différents de ceux des médicaments utilisés à grande échelle pour les médicaments utilisés dans le traitement de maladies orphelines (i.e. considérant les études ouvertes, les petites cohortes étudiées, etc.)							
Pharmaciens	206	111	17	1	317 (95 %)	18 (5 %)	< 0,001
Étudiants	94	205	40	8	299 (86 %)	48 (14 %)	
E22 - Il faut obliger la déclaration des conflits d'intérêts des pharmaciens qui participent à des comités du médicament (France) ou comités de pharmacologie (Canada)							
Pharmaciens	305	30	0	0	335 (100 %)	0 (0 %)	0,027
Étudiants	278	64	3	2	342 (99 %)	5 (1 %)	
Dispensation de médicaments							
E23 - Il faut éviter d'utiliser un médicament hors essai clinique lorsque l'efficacité du médicament n'a pas été démontrée pour une indication donnée							
Pharmaciens	67	172	85	11	239 (71 %)	96 (29 %)	0,001
Étudiants	49	158	124	16	207 (60 %)	140 (40 %)	
E24 - Il faut éviter le recours à des médicaments qui ne détiennent pas d'avis de conformité (AC-DIN) au Canada ou d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, i.e. médicaments du Programme d'accès spécial (PAS) au Canada ou Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France							
Pharmaciens	54	119	108	54	173 (52 %)	162 (48 %)	0,001
Étudiants	100	121	99	27	221 (64 %)	126 (36 %)	
E25 - Il faut autoriser l'achat et la vente de médicaments en ligne par le biais de pharmacie-Internet (en officine ou en hôpital si applicable) afin de répondre aux nouveaux besoins de la clientèle/des patients							
Pharmaciens	31	42	86	176	73 (22 %)	262 (78 %)	0,022
Étudiants	16	36	74	221	52 (15 %)	295 (85 %)	
E26 - Il faut permettre au pharmacien de refuser la contraception orale d'urgence si cette pratique va à l'encontre de ses valeurs personnelles ou religieuses							
Pharmaciens	37	53	62	183	90 (27 %)	245 (73 %)	< 0,001
Étudiants	82	80	79	106	162 (47 %)	185 (53 %)	
Soins pharmaceutiques/ pharmacie clinique							
E29 - Il faut obtenir le consentement explicite et écrit d'un patient pour publier, de façon anonymisée dans la littérature, un cas rapporté ou un article référant à sa situation							
Pharmaciens	94	89	89	63	183 (55 %)	152 (45 %)	< 0,001
Étudiants	143	109	63	32	252 (73 %)	95 (27 %)	
E30 - Il faut obtenir le consentement explicite et écrit du patient avant de contacter un pharmacien ou un professionnel d'un autre milieu (p.ex. en officine, dans un hôpital) pour obtenir des renseignements cliniques à son sujet							
Pharmaciens	81	116	95	43	197 (59 %)	138 (41 %)	< 0,001
Étudiants	112	152	66	17	264 (76 %)	83 (24 %)	
E31 - Il faut informer adéquatement le patient de tous les effets indésirables importants qui peuvent survenir en ayant recours à un médicament							
Pharmaciens	165	135	22	13	300 (90 %)	35 (10 %)	0,022
Étudiants	166	124	50	7	290 (84 %)	57 (16 %)	

Tableau 3 (*Suite*)

Statements	Totalement en accord	Partiellement en accord	Partiellement en désaccord	Totalement en désaccord	Accord (totalement en accord + partiellement en accord)	Désaccord (Partiellement en désaccord + Totalement en désaccord)	P[a] (Accord vs. Désaccord)
E33 - Il faut interdire la vente de données provenant des dossiers pharmacologiques des patients à des sociétés privées impliquées dans la vente et le marketing de produits pharmaceutiques même lorsque les données sont anonymisées							
Pharmaciens	268	51	13	3	319 (95 %)	16 (5 %)	0,004
Étudiants	222	88	32	5	310 (89 %)	37 (11 %)	
E34 - Il faut empêcher l'industrie pharmaceutique de joindre directement ou d'atteindre les patients, notamment en supportant financièrement les activités de groupes d'aide ou de pression pour des maladies spécifiques							
Pharmaciens	186	110	30	9	296 (88 %)	39 (22 %)	< 0,001
Étudiants	111	134	91	11	245 (71 %)	102 (29 %)	
Aspects économiques							
E36 - Il faut interdire le versement aux pharmaciens de ristournes financières provenant de l'industrie pharmaceutique et pouvant influencer la sélection d'un médicament par rapport à un autre							
Pharmaciens	270	51	12	2	321 (96 %)	14 (4 %)	< 0,001
Étudiants	189	98	42	18	287 (83 %)	60 (17 %)	
E37 - Il ne faut rembourser que les médicaments et produits comportant des données probantes d'efficacité et d'innocuité							
Pharmaciens	110	154	61	10	264 (79 %)	71 (21 %)	< 0,001
Étudiants	65	167	97	18	232 (67 %)	115 (33 %)	
E38 - Il ne faut pas rembourser les nouveaux médicaments qui n'apportent aucune contribution clinique additionnelle par rapport aux médicaments déjà remboursés, utilisés dans la même indication							
Pharmaciens	135	132	56	12	267 (80 %)	68 (20 %)	0,004
Étudiants	85	158	86	18	243 (70 %)	104 (30 %)	
E39 - Il faut être en mesure de facturer à une société pharmaceutique les coûts de prise en charge et de gestion d'une rupture d'approvisionnement (i.e. différence de prix + formation du personnel, diffusion de l'information)							
Pharmaciens	262	63	10	0	325 (97 %)	10 (3 %)	< 0,001
Étudiants	125	178	38	6	303 (87 %)	44 (13 %)	
E40 - Il faut refuser toute prise en charge financière des coûts liés à un repas ou un spectacle offert par l'industrie pharmaceutique							
Pharmaciens	132	121	65	17	253 (75 %)	82 (25 %)	< 0,001
Étudiants	58	109	132	48	167 (48 %)	180 (52 %)	
E41 - Il faut refuser toute prise en charge financière par l'industrie pharmaceutique des coûts liés au déplacement ou à l'hébergement dans le cadre d'une activité de formation continue							
Pharmaciens	115	116	79	25	231 (69 %)	104 (31 %)	< 0,001
Étudiants	22	92	170	63	114 (33 %)	233 (67)	
Déontologie							
E42 - Il faut dénoncer systématiquement à son ordre professionnel un collègue qui exerce sous l'effet de substances illicites							
Pharmaciens	287	42	6	0	329 (98 %)	6 (2 %)	0,001
Étudiants	214	108	22	3	322 (93 %)	25 (7 %)	
E43 - Il faut dénoncer systématiquement à son ordre professionnel un collègue qui exerce de façon incompétente et dangereuse							
Pharmaciens	256	76	3	0	332 (99 %)	3 (1 %)	0,001
Étudiants	242	87	16	2	329 (95 %)	18 (5 %)	

[a] Test du Khi^2.

les étudiants en pharmacie semblaient moins prudents dans leurs relations avec l'industrie pharmaceutiques et semblaient plus à même d'accepter des activités récréatives telles que des repas, des voyages, que les pharmaciens hospitaliers. Ceci s'explique notamment par le fait que les étudiants en pharmacie ont généralement une situation financière moins favorable et qu'ils apprécient le soutien financier de l'industrie pharmaceutique sans forcément se soucier pleinement du conflit d'intérêt associé à ce soutien. Certains auteurs ont souligné l'effet positif de la mise en place de politiques et procédures pour guider les étudiants dans les relations avec l'industrie [7—10].

Nous pensons que plusieurs des différences observées s'expliquent par le manque d'exposition à la pratique des étudiants en pharmacie (E21, E22, E33, E34, E39). Ainsi, il apparaît important d'augmenter le nombre d'opportunités de formation en éthique dès la formation des étudiants et internes en pharmacie. L'éthique revêt une importance particulière dans la formation de bons professionnels de la santé. D'autant plus que le manque de connaissance est retrouvé dans la littérature. Ainsi Sharif et al. en 2011 ont montré un score d'attitude éthique de 65,5 % sur une population de 505 pharmaciens [11].

Le respect de l'éthique professionnelle est un aspect fondamental de la pratique pharmaceutique. Ainsi Latif a démontré la relation étroite entre le raisonnement éthique et moral et la compétence clinique [12]. L'une des conclusions tirée par cet auteur était que le score de raisonnement éthique et le score de performance clinique augmente de façon synchrone. Sa recherche a démontré que l'exposition théorique, comme l'exposition pratique des futurs pharmaciens à des situations qui impliquent des dilemmes éthiques, est essentielle et devrait commencer dès le début des études universitaires. De même, Bumgarner et al. ont suggéré que les étudiants en pharmacie doivent faire face à des problèmes et des dilemmes éthiques au début de leurs études. Ils suggèrent également un enseignement de la législation pharmaceutique, du Code de déontologie et des valeurs éthiques de la profession de pharmacien afin de développer dès le plus jeune âge le professionnalisme [13]. En sus, au cours de la pratique professionnelle, des discussions sur l'éthique pourraient également être proposées aux professionnels de la santé lors de leurs sessions de formation continue [14].

Certains chercheurs se sont intéressés aux enjeux éthiques auxquels les pharmaciens peuvent être confrontés, notamment dans la dispensation de médicaments, dans la publication scientifique, en pharmacogénomique ou en pharmacie communautaire [15—19].

L'exercice de la pharmacie est plus que jamais sous l'œil de parties prenantes externes. Pour cette raison, nous pensons utile de partager le fruit de ces résultats, compte tenu du nombre limité de publications sur le sujet [20,21]. Nous pensons que cette démarche dans le cadre de la consultation des pharmaciens et des étudiants français en vue de la révision du Code de déontologie est utile à la réflexion des pharmaciens français.

Au Québec, avec l'ajout de nouvelles activités réservées permettant au pharmacien de prescrire, d'ajuster, de prolonger des ordonnances de médicaments, les conflits d'intérêts potentiels seront davantage évoqués. Compte tenu de l'augmentation des dépenses en médicaments et du prix de nombreuses thérapies ciblées, les tiers-payeurs et les patients vont davantage questionner l'intégrité et l'éthique des pharmaciens. Avec l'émergence dans plusieurs pays de l'aide médicale à mourir, les pharmaciens seront plus que jamais confrontés à des enjeux éthiques en matière de droit à la vie. En outre, compte tenu de sa position stratégique dans le parcours de soins des patients, le pharmacien est bien positionné pour contribuer à la prise de décisions éthiques entourant les soins des patients [22].

Cette étude présente cependant des limites. Le questionnaire bien que prétesté auprès d'étudiants en pharmacie, n'a pas été validé scientifiquement ni prétesté auprès des pharmaciens en exercice. Le questionnaire a été soumis à des pharmaciens hospitaliers. Des pharmaciens exerçant en officine pourraient avoir des perceptions différentes. L'éthique d'une profession est notamment influencée par le cadre juridique, les décisions des tribunaux, les us et coutumes, le cursus académique et le vécu des praticiens. Toutefois, si l'opinion d'étudiants et de pharmaciens peut varier d'un pays à l'autre, il est raisonnable de penser que les bonnes pratiques et l'éthique professionnelle devrait converger, peu importe le pays.

Conclusion

Les données publiées sur la réflexion éthique des étudiants et des pharmaciens restent limitées. Il n'y avait pas de différences significatives entre les étudiants et les pharmaciens pour 15 des 43 énoncés éthiques de notre questionnaire. Cependant, il y avait des différences significatives dans leur niveau d'accord avec 28 des énoncés sur les 43 proposés. Les différences étaient liées à l'ensemble des thèmes du questionnaire. Il nous apparaît important d'augmenter les opportunités de formation en éthique. L'éthique revêt une importance particulière dans la formation de bons professionnels de la santé.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Ordre national des pharmaciens français. Code de déontologie et communication. L'ordre national des pharmaciens lance deux consultations; 2015 [Internet; cited 2015 Nov 20] http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Communiques-de-presse/Code-de-deontologie-et-communication-l-Ordre-lance-deux-consultations.

[2] Gouvernement du Québec. Code de déontologie des pharmaciens; 2015 [Internet; cited 2015 Nov 20; available from: http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=%2F%2FP_10 %2FP10R7.htm].

[3] Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Attentes du Conseil d'administration de l'APES envers ses délégués à des organismes externes; 2012 [Internet; cited 2015 Nov 20; available from: http://apesquebec.org/app/media/7918].

[4] Scharr K, Bussières JF, Prot-Labarthe S, Bourdon O. A comparative pilot study of the professional ethical thinking of Quebec

pharmacy residents and French pharmacy interns. Int J Clin Pharm 2011;33(6):974—84.

[5] Latif DA. Assessing the moral reasoning of American pharmacy students. Pharm Educ 2002;2(4):177—83.

[6] Latif DA. An assessment of ethical reasoning of US Pharmacy students: a national study. Am J Pharm Educ 2004;68(2):1—10.

[7] Monaghan MS, Galt KA, Turner PD, Houghton BL, Rich EC, Markert RJ, et al. Student understanding of the relationship between the health professions and the pharmaceutical industry. Teach Learn Med 2003;15(1):14—20.

[8] Piascik P, Bernard D, Madhavan S, Sorensen TD, Stoner SC, TenHoeve T. Gifts and corporate influence in doctor of pharmacy education. Am J Pharm Educ 2007;71(4):68.

[9] Latif DA. Ethical cognition and selection-socialization in retail pharmacy. J Bus Ethics 2000;25(4):343—57.

[10] Ashker S, Burkiewicz JS. Pharmacy residents' attitudes toward pharmaceutical industry promotion. Am J Health Syst Pharm 2007;64(16):1724—31.

[11] Sharif PS, Javadi M, Asghari F. Pharmacy ethics: evaluation pharmacists' ethical attitude. J Med Ethics Hist Med 2011;4:5 [Print 2011].

[12] Latif DA. The link between moral reasoning scores, social desirability, and patient care performance scores: empirical evidence from retail pharmacy setting. J Bus Ethics 2000;25:255—69.

[13] Bumgarner GW, Spies AR, Asbill CS, Prince VT. Using the humanities to strengthen the concept of professionalism among first-professional year pharmacy students. Am J Pharm Educ 2007;71(2):28.

[14] Nilstun T, Cuttini M, Saracci R. Teaching medical ethics to experienced staff: participants, teachers and method. J Med Ethics 2001;27(6):409—12.

[15] Bolt I, van den Hoven M, Blom L, Bouvy M. To dispense or not to dispense? Ethical case decision-making in pharmacy practice. Int J Clin Pharm 2015;37(6):978—81.

[16] Zunic L, Masic I. What pharmacy practitioners need to know about ethics in scientific publishing. J Res Pharm Pract 2014;3(4):112—6.

[17] Édouard B, Toth K, Descout J. Disclosure of conflicts of interest in hospital pharmacy posters in France: we still have a long way to go. Ann Pharm Fr 2013;71(3):159—63.

[18] Tuteja S, Haynes K, Zayac C, Sprague JE, Bernhardt B, Pyeritz R. Community pharmacists' attitudes towards clinical utility and ethical implications of pharmacogenetic testing. Per Med 2013;10(8), http://dx.doi.org/10.2217/pme.13.85.

[19] Crnjanski T, Krajnovic D, Tadic I, Stojkov S, Savic M. An Ethical Issue Scale for Community Pharmacy Setting (EISP): development and validation. Sci Eng Ethics 2016;22:497—508, http://dx.doi.org/10.1007/s11948-014-9587-z.

[20] Wingfield J, Bissell P, Anderson C. The Scope of pharmacy ethics-an evaluation of the international research literature, 1990-2002. Soc Sci Med 2004;58(12):2383—96.

[21] Thompson CA. Worldwide pharmacy meeting discusses future of hospital practice, ethics. Am J Health Syst Pharm 2014;71(22):1920—2.

[22] Romo ML, DeCamp M. Ethics in global health outreach: three key considerations for pharmacists. Int J Pharm Pract 2015;23(1):86—9.

Vie de l'Académie

2ème semestre 2016[1]

2nd semester 2016*

Séance académique

14 septembre 2016

Accueil par Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Activités administratives de l'Académie

- Approbation du procès verbal de la séance du 1er juin 2016
- Informations du Président
- Lecture de la correspondance et informations du Secrétaire Perpétuel

Travaux scientifiques et professionnels

Exposés

- *« Vieillesse et longévité : les défis du vieillissement »*
  André VACHERON, Président Honoraire de l'Académie nationale de médecine, membre de l'Institut
- *« Les entretiens pharmaceutiques : place dans l'évolution des missions des pharmaciens d'officine »*
  Philippe GAERTNER, Pharmacien titulaire d'officine, Boofzheim. Président de la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF)

Communications

- *« La radioprotection des patients en imagerie médicale : enjeux et perspectives »*
  Isabelle LANRIVAIN, Pharmacien général de santé publique, inspecteur de la radioprotection à l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) - Division de Nantes (présentée par la 4ème section)
- *« Kinomique et cancer du sein métastatique : nouvelle piste de biomarqueur ? »*
  Michel VIDAL, PU-PH des disciplines pharmaceutiques en pharmacochimie, chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Paris, Groupe Cochin Hôtel Dieu Saint-Vincent-de-Paul (présenté par la 1ère section)
- *«Les bords flous du normal et du pathologique »*
  Ali BENMAKHLOUF (présenté par la 5ème section)

Clôture par Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Séance dédiée

28 septembre 2016

Accueil par Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Assemblée 2017 (loi du 26 janvier 2016 et décret n°2016-813 du 17 juin 2016 portant approbation des statuts de l'Académie nationale de Pharmacie)

Mise en place du Conseil 2017

- *Les membres du Bureau (voir ci-dessous)*
- *Les Présidents Honoraires : Claude MONNERET (1ère section) ; Jean-Luc DELMAS (5ème section) ; Jean-Pierre FOUCHER (2ème section)*
- *Les cinq Présidents de section : Christiane GARBAY (1ère section) ; Christine CAPDEVILLE-ATKINSON (2ème section) ; Michèle GERMAN (3ème section) ; Bruno BONNEMAIN (4ème section) ; Alain ASTIER (5ème section)*
- *Conseillers élus pour 2017 : Isabelle BERQUE-BESTEL et Xavier MORGE (1ère section) ; Sylvie MICHEL et Philippe ARNAUD (2ème section) ; Dominique BONNEFONT-ROUSSELOT (3ème section)*

Bureau 2017

Président : Claude VIGNERON
Vice-président : Jean-Loup PARIER, élu
Secrétaire perpétuel : Agnès ARTIGES, élue (mandat trois ans)
Secrétaire perpétuel adjoint : Liliane GRANGEOT-KEROS, élue (mandat trois ans)
Trésorier : Jean-Michel DESCOUTURES élu (mandat trois ans)
Secrétaire financier et administratif : Christine HACHE, élue mandat un an renouvelable
Secrétaire annuel des séances : Agnès BROUARD, élue 2017

Activités administratives de l'Académie

- Informations du Président
- Lecture de la correspondance et informations du Secrétaire Perpétuel
- Élections :
  - ***Un membre titulaire*** (1ère section) :
    87 votants, bulletins nuls : 16
    Henri BENECH (61) : élu,
    Pierre CHAMINADE (9), Didier THIÉBAULT (1)
  - ***Un membre titulaire*** (3ème section) :
    87 votants, bulletins nuls : 21
    Marc VASSE (53) : élu,
    Dominique BONNEFONT-ROUSSELOT (11), Michel VAUBOURDOLLE (2)
  - ***Trois membres correspondants nationaux***
    108 votants,
    Laurence COIFFARD (107) (2ème section)
    Didier HOCH (104) (4ème section)
    Michel JOLY (106) (4ème section)
  - ***Treize membres correspondants européens ou à titre étranger***
    110 votants,
    Vania BERNARDÈS-GENISSON (110) (Brésil)
    Abderrazek HEDHILI (109) (Tunisie)
    Innocent Pierre GUISSOU (110) (Burkina-Faso)
    Nigel ROOME (110) (Royaume-Uni)
    Pascale SALAMEH (109) (Liban)
    Mariam KLOUCHE (110) (Allemagne)
    Badre Eddine LMIMOUNI (110) (Maroc)
    Marina PRÉTOLANI (110) (Italie)
    Carine VAN LINT (110) (Belgique)
    Younès BELAYACHI (109) (Maroc)
    Pascal BONNABRY (110) (Suisse)
    Jean-François BUSSIÈRES (109) (Canada)
    Tomas SALMONSON (107) (Suède)
  - ***Quatre membres associés***
    Pascale COSSART
    Alain ESCHALIER
    Alain MÉRIEUX
    Pierre SINAŸ

Travaux scientifiques et professionnels

« Douleurs, nouvelles données physiologiques, pharmacologiques et cliniques »

***Introduction par Jean FÉGER**, membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

Exposés

- *« Jean-Marie BESSON, une vie de recherche et d'action contre la douleur »*
  Bernard ROQUES, membre associé de l'Académie nationale de Pharmacie
- *« Intérêt d'une recherche translationnelle inverse en pharmacologie de la douleur »*
  Alain ESCHALIER, Professeur de Pharmacologie à la Faculté de médecine, CHU de Clermont-Ferrand, Ex-Directeur de l'UMR INSERM 1107 Neuro-Dol, Président de l'Institut Analgesia
- *« Mécanismes de régulation centrale de la douleur : sur la voie tracée par Jean-Marie BESSON »*
  Luis VILLANUEVA, Directeur de Recherches au CNRS, Centre de psychiatrie et neurosciences, U894 INSERM Université Paris-Descartes

---

[1] Les informations, les résumés et les questions - réponses sont disponibles sur le site de l'Académie *www.acadpharm.org*
Information, summaries and questions - answers are available on the web site of the Academy *www.acadpharm.org*

- « *Canaux ioniques et douleur* »
  Michel LAZDUNSKI, Professeur à l'Université de Nice Sofia-Antipolis, membre de l'Académie des Sciences

Discussion générale

Clôture par Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Séance non publique

Séance thématique

« *Réseaux sociaux : un nouvel outil de pharmacovigilance ?* »

12 octobre 2016

Sous le Haut Patronage de Madame la Ministre de la Santé

Accueil par Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Introduction par Alain SAINT-PIERRE, *membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

- « *Position du problème et rappel de la situation règlementaire* »

Exposés

- « *Vigi4Med : un projet de recherche financé par l'ANSM pour la recherche et l'analyse des effets indésirables médicamenteux rapportés par les patients dans les réseaux sociaux* »
  Cédric BOUSQUET, Pharmacien, CHU St-Étienne, INSERM U1142/LIMICS Paris, Coordinateur du projet

- « *Présentation du projet ADR-Prism* »
  Stéphane SCHUK, Président de KAPPA Santé

- « *Présentation du projet pilote Sanofi détection des signaux de pharmacovigilance à partir de l'exploitation des réseaux sociaux* »
  Stéphanie TCHERNY-LESSENOT, Responsable de l'unité pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance globale et épidémiologie, Sanofi

- « *Présentation du projet WEB-RADR et exploitation des réseaux sociaux pour la détection des signaux en pharmacovigilance* »
  François HOUŸEZ, Directeur de l'Information et de l'Accès aux Traitements, Eurordis, membre du groupe de travail « Patients and consumers » de EMA

- « *L'expérience d'une association de patients : RENALOO* »
  Evelyne PIERRON, Médecin, consultant pharmacovigilance (EP Consultants), Conseil d'Administration de RENALOO

Table ronde « *Place de l'exploitation des réseaux sociaux parmi les outils de pharmacovigilance* »
Modérateur : Véronique LAMARQUE-GARNIER, membre de l'Académie nationale de Pharmacie
Participants : Patrick MAISON, Directeur de la surveillance ANSM ; François HOUŸEZ, Directeur du Traitement de l'information Eurordis ; Stéphanie TCHERNY-LESSENOT, Sanofi ; Evelyne PIERRON, RENALOO

Conclusion par Alain SAINT-PIERRE, *membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

Clôture par Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

14ème Conférence HYGIA

2 novembre 2016

- « *Les récepteurs olfactifs au service de la détection des pathologies* »
  Edith PAJOT-AUGY, Directeur de recherche INRA. Directrice de l'UR 1197 Neurobiologie de l'olfaction

Séance académique

2 novembre 2016

Accueil par Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Activités administratives de l'Académie

- Informations du Président
- Lecture de la correspondance et informations du Secrétaire Perpétuel

Travaux scientifiques et professionnels

Question d'actualité

- « *Présentation de « Malscience. De la fraude dans les labos », ouvrage écrit par Nicolas CHEVASSUS-AU -LOUIS ».*
  Édition Science Ouverte - Seuil
  René CÉOLIN, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Exposés

- « *LCZ 969 (Entresto®) dans l'insuffisance cardiaque : est-ce une révolution ?* »
  Pr Michel KOMAJDA, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de l'Université Pierre et Marie Curie - Paris VI et du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière

- « *AZP2006 : un candidat médicament pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et autres maladies neurodégénératives* »
  Pr Patricia MELNYK, Université de Lille, INSERM, CHU Lille, UMR-S 1172, JParc, Centre de recherche Jean-Pierre Aubert Neurosciences et Cancer

- « *Détection des cellules tumorales circulantes, innovations biologiques et différentes techniques* »
  Dr Catherine ALEX-PANEBIÈRES,

- « *Les avances thérapeutiques sur les inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1* »
  Dr Emilie ROUTIER, Praticien des CLCC, service de dermatologie, Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris

Clôture par Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Séance non publique

Séance bi-académique

« *Environnement, médicaments, mesures de prévention chez la femme enceinte* »

organisée en collaboration avec l'Académie nationale de médecine

16 novembre 2016

Accueil **Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie**
Pierre BÉGUÉ, Président de l'Académie nationale de médecine

Introduction générale

Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

- « *Prise en charge du cancer du sein* »
  Jean-Yves PIERGA, Professeur à l'Université Paris-Descartes, Chef du département d'Oncologie médical, Institut Curie

- « *La sécurité du médicament chez la femme enceinte* »
  Élisabeth ÉLÉFANT, médecin embryologiste, responsable du CRAT, Hôpital Armand-Trousseau, service de génétique et embryologie médicales, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

- « *Perturbation de l'axe thyroïdien maternel et risque de maladies neurodéveloppementales chez l'enfant* »
  Barbara DEMENEIX, Professeur au Muséum d'Histoire naturelle et Directrice du Laboratoire Évolution des régulations endocriniennes (CNRS/MNHN)

- « *Vaccins chez la femme enceinte* »

Emmanuel GRIMPREL, Professeur, Chef du service de Pédiatrie général et aval des urgences, Hôpital Armand-Trousseau

Discussion générale

Conclusion

Pierre BÉGUÉ, Président de l'Académie nationale de médecine

Clôture **Pierre BÉGUÉ, Président de l'Académie nationale de médecine**
Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Séance académique

30 novembre 2016

Accueil par Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Assemblée 2017 (loi du 26 janvier 2016 et décret n°2016-813 du 17 juin 2016 portant approbation des statuts de l'Académie nationale de Pharmacie)

Adoption du Règlement intérieur

Règlement Intérieur adopté (103 oui sur 109 votants)

Activités administratives de l'Académie

- Informations du Président
- Lecture de la correspondance et informations du Secrétaire Perpétuel
- Élections :

○ ***Cinq membres correspondants nationaux***
110 votants,
Rachid BENHIDA (108) (1ère section)
Michel VIDAL (108) (1ère section)
Anne-Marie TABURET (108) (2ème section)
Ali BENMAKHLOUF (108) (5ème section)
Nathalie RIZZO-PADOUIN (109) (5ème section)

Travaux scientifiques et professionnels

Questions d'actualité

- *« Évolution de la formation initiale des pharmaciens »*
Isabelle ADENOT, Présidente de l'Ordre National des Pharmaciens, membre de l'Académie nationale de Pharmacie
- *« Point communication »*
Marie-Christine BELLEVILLE, Présidente de la Commission Information et Communication, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Exposés

- *« Évaluation des médicaments : des essais de supériorité aux nouveaux schémas d'essais thérapeutiques »*
Dominique COSTAGLIOLA, Sorbonne Universités, INSERM et UPMC Université Paris VI, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique
- *« Cellules souches tumorales et nouvelles thérapies anti-cancéreuses pour éradiquer ces cellules »*
Daniel LOUVARD, Membre de l'Académie des Sciences, Directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie, Professeur à l'Institut Pasteur
- *« Développement d'une formulation et d'un dispositif médical pour l'administration, par nébulisation, d'un anticorps monoclonal dans le traitement des intoxications pulmonaires à la ricine »*
Renaud RESPAUD, Assistant hospitalier universitaire CHRU de Tours

Communication

- *« Le lait maternel dans la prévention de l'entérocolite nécrosante : problématiques posées par son contrôle microbiologique »*
Didier LECOINTE, Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université Paris XI, Responsable de l'Unité Fonctionnelle d'Hygiène Hospitalière et de Lutte contre les Infections Nosocomiales, Président du CLIN, Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil-Essonnes (présenté par la 3ème section)

Clôture par Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Séance solennelle

14 décembre 2016

9 h 30 - 12 h 15

Accueil par Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Proclamation du Palmarès 2016

Conférence

- *« Applications de CRISPR-Cas9 dans la lutte contre les moustiques anophèles »*
Éric MAROIS, Groupe Réponse Immunitaire et Développement chez les Insectes (RIDI), INSERM U963, CNRS UPR9022, Université de Strasbourg

14 h 30 - 17 h 30

Accueil des élus de l'année académique 2016

Prix de notoriété

- Grand Prix
Jean-Charles SCHWARTZ

Allocution de clôture de l'année académique 2016

par Claude MONNERET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

Conférence

- *« Modèles animaux et notamment « modèles exotiques » comme source d'innovation biomédicale »*
Yvon LE MAHO, Écophysiologiste, Directeur de Recherche CNRS, membre de l'Académie des Sciences, membre associé de l'Académie nationale de Pharmacie

Avis, recommandations et communiqués 2016

- Observance médicamenteuse en France (recommandations, 15 décembre 2015)
- Manifeste MEDICRIME (mars 2016)
- Dépénalisation du cannabis : l'Académie dit NON, preuves à l'appui (communiqué, 25 avril 2016)
- Contourner l'antibiorésistance. Des raisons d'espérer ! (communiqué de presse, 15 juin 2016)
- Évaluation des expositions environnementales humaines aux micro-organismes : progrès récents en expologie environnementale (avis, 29 juin 2016)
- Prévention et promotion en santé - Place des pharmaciens et des biologistes médicaux (recommandations, 17 octobre 2016)
- Vaccination antigrippale. Contribution du pharmacien pour l'optimisation de la couverture vaccinale (communiqué, 20 octobre 2016)
- Les biotechnologies au service de la production des médicaments d'aujourd'hui et de demain (recommandations, 26 octobre 2016)
- Les biotechnologies pour produire des médicaments aujourd'hui et demain ? (communiqué, 26 octobre 2016)
- Manifeste MEDICRIME, 5 avril 2016

« Observance médicamenteuse en France »

Recommandations du 15 décembre 2015

L'Académie nationale de Pharmacie recommande que :

1. *les prescripteurs :*
   - consacrent un temps suffisant à l'explication des traitements lors de la première prescription et à leur suivi lors des visites ultérieures ;
   - développent un dialogue avec leurs patients pour la discussion du projet thérapeutique les concernant.
2. *les malades :*
   - intègrent le projet thérapeutique comme un élément majeur de leur propre projet de vie ;

- participent, avec leur prescripteur, à la construction de leur projet thérapeutique spécifique.

3. *les associations de malades :*
   - développent et diffusent des messages spécifiques à l'observance dans les pathologies qui les concernent ;
   - soulignent auprès de leurs membres l'importance d'une observance optimisée.
4. *les laboratoires pharmaceutiques soient incités par les pouvoirs publics :*
   - de façon générale :
     - à mettre en œuvre toutes actions pour réduire au maximum les ruptures d'approvisionnement et de stock, facteurs de déstabilisation et de démotivation ;
     - à réaliser des études médico-économiques prenant en compte l'observance en incluant des critères d'évaluation spécifiques lors du développement du médicament et/ou après sa commercialisation :
       - liens entre observance et efficacité ;
       - coûts évités en traitements et ré-hospitalisations.
   - plus particulièrement
     - en cancérologie :
       - à renforcer les études permettant de déterminer :
         - les moments optimums de prise facilitant l'observance tout en tenant compte, , notamment, de la demi-vie et de l'influence des déviations ;
         - les interactions médicamenteuses et alimentaires ;
         - des schémas de traitement adaptés à la vie quotidienne, notamment en réduisant le nombre de prises quotidiennes et/ou le nombre d'unités par prise ;
         - les seuils de concentrations efficaces (études pharmacocinétiques - pharmacodynamiques ou PK-PD) pour développer des suivis thérapeutiques d'évaluation spécifiques à l'observance, sur les liens entre observance et efficacité, et sur les coûts évités.
     - pour les personnes âgées :
       - à mettre sur le marché des dosages faibles plus adaptés à leurs besoins, notamment pour les anticoagulants et les benzodiazépines ;
       - à améliorer la formulation galénique chaque fois que possible :
         - pour permettre une réduction du nombre de prises quotidiennes ou du nombre d'unités par prise, y compris dans les associations de médicaments ;
         - pour obtenir des tailles de gélules ou comprimés faciles à avaler et à manipuler (c'est-à-dire ni trop gros ni trop petits) ;
       - à faire apparaître systématiquement le terme « sécable » sur les conditionnements vendus en France.
5. *les pharmaciens d'officine :*
   - renforcent leur **rôle de « sentinelle »** dans le suivi des maladies chroniques, en particulier lors du moment privilégié que représente le renouvellement de l'ordonnance, par :
     - la consultation systématique du dossier pharmaceutique ;
     - la désignation d'un pharmacien référent au sein de l'équipe officinale pour un malade donné ; l'identification de ce pharmacien référent étant connu de l'ensemble de l'équipe ;
     - l'écoute du patient, concentrée sur ses motivations, ses réserves, ses craintes… ;
     - le développement d'entretiens pharmaceutiques dédiés permettant de dépister une non-observance et son analyse dans le but de faciliter la reprise d'une adhésion thérapeutique ;
     - la transmission d'informations par une « lettre pharmaceutique » aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient ;
   - renforcent leur **rôle de « conseil »** pour :
     - l'organisation pratique de la prise du traitement ;
     - en cas de demande de médicaments non prescrits et/ou de compléments alimentaires (recherche ; prévention des interactions).
   - renforcent **leurs initiatives** :
     - pour proposer la préparation de doses à administrer (PDA) lorsqu'ils constatent que les conditions physiques et/ou intellectuelles déclinantes de certains malades peuvent les conduire à des méprises, voire à l'absence de prise de leur traitement ;
     - pour minimiser les effets des ruptures d'approvisionnement précédemment évoquées, en particulier en expliquant les alternances thérapeutiques proposées et l'importance de la prise du relais temporaire par ces nouveaux traitements.
6. *les établissements de soins, avec la participation des pharmaciens hospitaliers :*
   - de façon générale :
     - promeuvent, en particulier, la diffusion du DP et le développement de l'éducation thérapeutique à l'hôpital ;
     - renforcent la présence pharmaceutique dans les unités de soins ;
     - favorisent la conciliation entre les traitements ambulatoires et les traitements dispensés lors des hospitalisations, notamment en post-opératoire ;
     - développent un lien renforcé « ville-hôpital » sur les traitements, notamment par le partage d'information vers le pharmacien d'officine référent et le médecin traitant du patient (réseau patient centré) aux moments clés du parcours ou via un réseau de soins (lettre de liaison pharmaceutique) ;
     - initient un double circuit « ville-hôpital » et « hôpital-ville » pour les anticancéreux oraux comme pour les antirétroviraux, les médicaments contre les hépatites et les médicaments anti-rejets, afin de profiter de l'expertise hospitalière acquise dans ces domaines thérapeutiques et mettre en place une conciliation.
   - dans le cas particulier de la prise en charge des patients cancéreux :
     - créent une unité de suivi spécifique de l'observance dans chaque centre labellisé pour traiter les cancers :
       - unité devant être obligatoirement pluridisciplinaire (pharmacien, infirmiers, médecins, psychologue,…) ;
       - avec des moyens adaptés et une valorisation des actes (hôpital de jour ou consultation spécialisés) pour le temps consacré au patient
7. *les pouvoirs publics :*
   - encouragent et promeuvent les recherches sur les méthodes et outils d'évaluation des facteurs prédictifs de non adhésion des patients à leur traitement ainsi que sur les techniques efficaces d'accompagnement motivationnel ;
   - instituent un « entretien d'adhésion » mené par le pharmacien d'officine destiné à :
     - l'évaluation des facteurs conditionnant l'adhésion ou non d'un patient à son traitement ;
     - une intervention éducative adaptée visant à promouvoir l'adhésion du patient à son traitement ;
     - une aide à l'organisation pratique pour la prise du traitement ;
     - un partage avec le médecin traitant et les autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient ;
   - initient une analyse approfondie des usages des nouvelles technologies numériques (expériences étrangères aux USA et Japon notamment), afin d'évaluer leur impact sur l'observance et, plus largement, sur le parcours de soins des patients.
8. *dans l'optique des objectifs précédents :*
   - la formation initiale :
     - soit enrichie en sciences sociales dès le cursus initial, et

que soit mis l'accent sur les déterminants de l'adhésion thérapeutique d'une part et les techniques d'accompagnement motivationnel d'autre part ;
    - comprenne des modules de formation spécifiques sur la conciliation médicamenteuse ;
- la formation continue :
    - comporte une approche scientifique et pratique sur les déterminants de l'adhésion thérapeutique et les techniques d'accompagnement motivationnel.

MANIFESTE
Pour une politique de prévention et de répression du trafic des médicaments falsifiés à l'échelle internationale

Mars 2015

Face au développement du trafic des médicaments falsifiés dans le monde et la quasi-impunité dont bénéficient leurs auteurs pour qui la vie et la santé ne comptent pas, les trois Académies (médecine, pharmacie, vétérinaire) s'unissent au nom de la défense de la santé publique pour dénoncer la gravité de ces pratiques et pour que soit mise en œuvre une politique de prévention et de répression de ces agissements à l'échelle internationale.

Les Académies et les Ordres soulignent que le droit à la santé est imprescriptible et que la fabrication, le transport, la détention et la vente de médicaments ou de vaccins falsifiés sont des crimes qui doivent être, comme le terrorisme, poursuivis et sanctionnés en raison des graves menaces qu'ils font peser sur la santé publique dans le monde.

Les Académies et les Ordres dénoncent la lenteur du processus de ratification de la Convention Médicrime (Convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique (Moscou 28 octobre 2011) initié par le Gouvernement en janvier 2015, qui n'est toujours pas achevé et attendent, par ailleurs, ce même achèvement de la part de l'Union Européenne, des Pays européens et plus largement du monde entier.

Les Académies et les Ordres constatent que ce fléau n'épargne plus aucune région du monde, du fait notamment de la vente de ces produits via Internet Elles réclament en conséquence que soient garanties, pour les pays qui en sont principalement victimes, la sécurité et la pérennité de l'approvisionnement en médicaments, en particulier de leur distribution en gros, avec la transparence et la traçabilité des flux commerciaux et financiers.

Les Académies et les Ordres regrettent, devant cette situation, le retard et l'insuffisance des moyens mis en œuvre. De simples opérations « coups de poing » dans les marchés des pays vulnérables ou des « coups de filet » spectaculaires s'avèrent insuffisants. Il est indispensable qu'au niveau mondial, sous l'égide des instances officielles, soient décidées et coordonnées des politiques inter-gouvernementales et des actions professionnelles.

Les Académies et les Ordres attendent, en premier lieu, une politique de répression de ces trafics avec une extension de la Convention Médicrime, qui criminalise le trafic des médicaments falsifiés, et souhaitent que ces politiques soient intégrées en tant que priorité dans les plans d'action des Organisations internationales en charge de la santé publique.

Les Académies et les Ordres rappellent enfin, en second lieu, qu'une politique de prévention de ces trafics requiert un accès facilité aux médicaments de la part des pays défavorisés, avec deux démarches prioritaires: un prix de vente adapté aux nécessités de la santé publique de ces pays et la mise en place progressive d'une couverture sanitaire des populations concernées.

« Dépénalisation du cannabis : l'Académie dit NON, preuves à l'appui ! »

Communiqué du 25 avril 2016

Alors que certaines voix en France s'expriment publiquement pour une légalisation de l'usage du cannabis, l'Académie nationale de Pharmacie réitère son opposition à un tel projet. Une légalisation serait un très mauvais message adressé à la jeunesse de notre pays et ses conséquences seraient catastrophiques en terme de santé publique, spécialement dans notre pays caractérisé par une consommation record en Europe.

En effet :

1/ En France, entre 1993 et 2014, la concentration moyenne de son principe actif, le tétrahydrocannabinol (THC), a considérablement augmenté (multipliée par 5) pour atteindre 20 % dans la résine de cannabis et 13 % dans l'herbe.

Certains font de cette augmentation des teneurs un argument pour la dépénalisation mettant en avant qu'elle sera contrôlée dans les produits vendus. Il n'en est rien puisque dans les pays qui l'ont adoptée, il est constaté une expansion de l'autoculture qui n'est jamais contrôlée.

2/ Le cannabis est un facteur d'accidents de plus en plus souvent présent sur les routes de France en raison de ses effets sur les fonctions cognitives et motrices (diminution de la vigilance et des réflexes, modifications de la perception du temps et des distances, rétrécissement du champ visuel, disparition des inhibitions et indifférence vis-à-vis de l'environnement, perturbations de la mémoire immédiate,)

3/ Le cannabis peut perturber gravement la maturation cérébrale qui survient entre 12 et 20 ans. Modifiant les connexions entre les neurones, il peut déterminer des troubles délirants, hallucinatoires, cognitifs qui sont des manifestations caractéristiques de la schizophrénie.

4/ D'un usage régulier de cannabis sur plusieurs années peuvent émerger : une anxiété vive ; une dépression avec ses risques suicidaires ; un très important déclin des performances « scolaires » avec une diminution irréversible du Quotient Intellectuel (QI) ; l'escalade vers d'autres drogues, à l'origine de polytoxicomanies.

5/ La relation causale entre son usage chronique et diverses complications vasculaires touchant le cœur (infarctus), le cerveau (accident vasculaire) et les membres inférieurs (artérite) est maintenant bien établie.

6/ La fumée de cannabis possède un pouvoir cancérogène supérieur à celui du tabac.

7/ Le cannabis diminue la libido et la fertilité masculine. En effet, le THC se concentre dans les testicules et réduit la sécrétion de testostérone. Il est rendu responsable d'une variété agressive de cancer du testicule.

8/ Dans les pays ayant légalisé l'usage du cannabis, le constat est catastrophique :

- banalisation du produit et augmentation du nombre de nouveaux usagers (aux États-Unis, la comparaison inter-états indique que la prévalence d'usage est plus importante dans les états ayant légalisé que dans les autres) ;
- augmentation du nombre de personnes dépendantes ;
- accès plus facile à des variétés nouvelles et plus concentrées en principe actif (THC) ;
- augmentation du risque de passage à d'autres drogues dures ;
- explosion de l'autoculture et développement de nouveaux modes de consommation ;
- augmentation du nombre d'hospitalisations pour intoxications aiguës et chroniques ;
- augmentation du nombre de cas d'ingestion accidentelle par des enfants ;
- augmentation du nombre d'accidents de la route liés au cannabis.

Nous disposons maintenant de la preuve que l'on meurt du cannabis, ce n'est donc pas une drogue douce.

Compte tenu de toutes ces informations issues de publications scientifiques et médicales, la légalisation du cannabis serait la pire des solutions à adopter pour lutter dans notre pays contre ce fléau destructeur ; à l'heure où l'on mène une campagne contre le tabagisme, la légalisation de l'usage du cannabis serait « irresponsable ».

En revanche, il apparait indispensable d'intensifier la lutte contre le trafic et de multiplier les actions de prévention et d'information notamment à l'attention de la jeunesse.

BIBLIOGRAPHIE

Drogues, chiffres clés 2015. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Juin 2015.

Mura P, Perrin M, Chabrillat M, Chaudron H, Dumestre-Toulet V, Barc S, *et al. L'augmentation des teneurs en delta-9 tetrahydrocannabinol dans les produits à base de cannabis en France : mythe ou réalité ?* Ann. Tox Anal 2001; **13**: 75-9.

Mura P, Brunet B, Dujourdy L, Paetzold C, Bertrand G, Sera B, *et al. Cannabis d'hier et cannabis d'aujourd'hui. Augmentation des teneurs en THC de 1993 à 2004 en France.* Ann. Tox Anal 2006; **18**: 3-6.

Rogeberg O, Elvik R. *The effects of cannabis intoxication on motor vehicle collision revisited and revised. Addiction* 2016; doi: 10.1111/add. 13347.

Goullé JP, Guerbet M. *Cannabis and road safety.* Rev Prat 2014; **64**: 1044-6.

Hall W. *Driving while under the influence of cannabis.* BMJ 2012 Feb 9;344:e595. Doi: 10. 1136/bmj.e595.

Mura P, Brunet B, Favreau F, Hauet T. *Cannabis and road crashes : a survey of recent French studies.* Ann. Pharm Fr 2006; **64**: 192-6.

Mura P, Dumestre V, Brunet B, Venisse N, Lelong J, Jamey C, *et al. Prévalence d'usage d'alcool et de stupéfiants chez 359 conducteurs d'automobiles décédés dans un accident de la voie publique en France en 2014 et 2015.* Tox Anal Clin 2016; **28**: sous presse.

Smith M, Cobia D, Wang L, Alpert KI, Cronenwett WS, Goldman MB *et al. Cannabis-related working memory deficits and associated subcortical morphological differences in healthy individuals and schizophrenia subjects.* Schizophr bull 2014; **40**: 287-99.

Renard J, Vitalis T, Rame M, Krebs MO, Lenkeu Z, Le Pen G, *et al. Chronic cannabinoid exposure during adolescence leads to long-term structural and functional changes in the prefrontal cortex.* Eur Neuropsychopharmacol 2016; **26**: 55-64.

Patel R, Wilson R, Jackson R, Ball M, Shetty H, Broadbent M, *et al. Association of cannabis use with hospital admission and antipsychotic treatment failure in first episode psychosis: an observational study.* BMJ Open 2016; **6**: e009888.

Smith MJ, Cobia DJ, Reilly JL, Gilman JM, Roberts AG, Alpert KI *et al. Cannabis-related episodic memory deficits and hippocampal morphological differences in healthy individuals and schizophrenia subjects.* Hippocampus 2015; **25**: 1042-51.

Schoeler T, Monk A, Sami MB, Klamerus E, Foglia E, Brown R, *et al. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis : a systematic review and meta-analysis.* Lancet Psychiatry 2016; **3**: 215-25.

Renard J, Krebs MO, Le Pen G, Jay TM. *Long-term consequences of adolescent cannabinoid exposure in adult psychopathology.* Front Neurosci 2014; **8**: 361.

Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, *et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife.* Proc Natl Acad Sci USA 2012; **109**: 2657-64.

Leite RT, Nogueira Sde O, do Nascimento JP, de Lima LS, da Nobrega TB, Virginio Mda S, *et al. The use of cannabis as a predictor of early onset of bipolar disorder and suicide attempts.* Neural Plast 2015; **2015**: 434127.

Schrot RJ, Hubbard JR. *Cannabinoids : medical implications.* Ann Med 2016; **48**: 128-41.

Goullé JP. *Ischémies vasculaires : le cannabis un facteur déclenchant ou précipitant ?* Tox Anal Clin 2016; **28**: sous presse.

Casier I, Vanduynhoven P, Haine S, Vrints C, Jorens PG. *Is recent cannabis use associated with acute coronary syndromes ? An illustrative case series.* Acta Cardiol 2014; **69**: 131-6.

Wolff V, Armspach JP, Lauer V, Rouyer O, Bataillard M, Marescaux C *et al. Cannabis-related stroke: myth or reality ?* Stroke 2013; **44**: 558-63.

Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. *Triggering myocardial infarction by marijuana.* Circulation 2001; **103**: 2805-9.

Underner M, Urban T, Perriot J, de Chazeron I, Meurice JC. *Cannabis smoking and lung cancer.* Rev Mal Respir 2014; **31**: 488-98.

Bhattacharyya S, Mandal S, Banerjee S, Mandal GK, Bhowmick AK, Murmu N. *Cannabis smoke can be a major risk factor for early-age laryngeal cancer – a molecular signaling-based approach.* Tumour Biol 2015; **36**: 6029-36.

Eisenberg ML. *Invited commentary: the association between marijuana use and male reproductive health.* Am J Epidemiol 2015; **182**: 482-4.

Hall W, Weier M. *Assessing the public health impacts of legalizing recreational cannabis use in the USA.* Clin Pharmacol Ther 2015; **97**: 607-15.

Monte AA, Zane RD, Heard KJ. *The implications of marijuana legalization in Colorado.* JAMA 2015; **313**: 241-2.

Carah JK, Howard JK, Thompson SE, Short Gianotti AG, Bauer SD, Carlson SM, *et al. High time for conservation: adding the environment to the debate on marijuana liberalization.* Bioscience 2015; **65**: 822-9.

Wilkinson ST, Yarnell S, Radhakrishnan R, Ball SA, D'Souza DC. *Marijuana legalization: impact on physicians and public health.* Annu Rev Med 2016; **67**: 10.1-10.14.

Kim HS, Monte AA. *Colorado cannabis legalization and its effect on emergency care.* Ann Emerg Med 2016; DOI : http://doc.doi.org/10.10106/j.durgpo.2016.02.008.

Sobesky M, Gorgens K. *Cannabis and adolescents: exploring the substance misuse treatment provider experience in a climate of legalization.* Int J Drug Policy 2016; DOI : http://dx.doi.org/10.10106/j;annemergmed.2016.01.004.

« Contourner l'antibiorésistance. Des raisons d'espérer ! »

Communiqué de presse du 15 juin 2016

Paru lors de la séance penta-académique du 15 juin 2016 organisée par les Académies d'Agriculture de France, de Chirurgie Dentaire, de médecine, de Pharmacie et Vétérinaire de France

Face à la menace que représente la résistance aux antibiotiques, cinq académies (agriculture, dentaire, médecine, pharmacie et vétérinaire) tiennent à répercuter les alertes des instances sanitaires et politiques nationales et internationales sur la gravité de la situation. Elles s'associent à la mobilisation indispensable à tous les niveaux de responsabilité sanitaire et environnementale pour préserver la santé publique qui doit à la découverte des antibiotiques l'une des avancées thérapeutiques majeures du XXe siècle.

Les Académies constatent que le monde s'achemine vers une ère post-antibiotique, où des affections courantes et des blessures mineures pourraient à nouveau tuer. Or, l'antibiorésistance est un phénomène de plus en plus complexe et difficile à maîtriser du fait de sa dispersion croissante entre les zones géographiques et les espèces.

Les Académies souhaitent faire prendre conscience aux professionnels de santé, aux industriels et au public que ce phénomène est l'affaire de tous. Responsable en France de 158 000 infections et 15 000 décès par an, elle pourrait causer plus de dix millions de décès dans le monde en 2050 et coûter plus de 100.000 milliards si rien n'est engagé au niveau international pour la combattre.

Les Académies reconnaissent que des progrès ont déjà été accomplis, mais que le problème doit désormais être envisagé dans une approche globale et concertée, écosystémique et solidaire, seule à même d'apporter des solutions durables

Les Académies peuvent, grâce à leurs compétences multisectorielles et pluridisciplinaires, tenir compte à la fois de la santé humaine et animale, de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement.

Elles ont mis en place, dès 2012, une veille interacadémique permanente sur le sujet, à laquelle s'associe cette année l'Académie dentaire, dans un effort global de mobilisation scientifique pour apporter les solutions concrètes dont dépendent l'avenir de la santé publique et la qualité de notre environnement.

Les Académies rappellent qu'il est indispensable en priorité de :

- favoriser la prévention des maladies infectieuses par l'hygiène et la vaccination ;

- éviter les prescriptions inutiles d'antibiotiques chez les médecins et les chirurgiens-dentistes, évaluées à plus de 20%, et par les vétérinaires grâce au plan EcoAntibio-2017 ;
- réduire la dissémination de l'antibiorésistance en évitant les importations non contrôlables
- maîtriser les effluents contenant des facteurs d'antibiorésistance ; réglementer l'usage inapproprié, voire dangereux, d'antibiotiques dans certains secteurs d'activité et disposer de seuils permettant de mieux appréhender les taux d'antibiotiques résiduels et de bactéries résistantes aux antibiotiques dans les sols et l'eau.

Les Académies s'associent aux efforts des chercheurs et des industriels pour trouver et développer des solutions innovantes seules à même de sortir de l'impasse environnementale et thérapeutique due à l'antibiorésistance :

- favoriser le diagnostic précoce par des tests sensibles, rapides et économiques

- trouver des alternatives à la prescription d'antibiotiques

- **Phages :** accélérer les travaux et les productions de ces antiinfectieux intelligents et créer une banque nationale de phages régulièrement actualisée permettant de répondre aux besoins thérapeutiques individuels afin d'éviter un tourisme médical en plein essor.

- développer de nouvelles générations d'antibiotiques

- **PAM's :** utiliser ces peptides antimicrobiens issus de notre propre arsenal de molécules de défenses ;
- **bactéries « non-cultivables » :** grâce au « screening » des composés naturels qu'elles produisent, produire de nouvelles molécules antibiotiques, comme **la teixobactine,** récemment découverte.

- mettre à profit les nouvelles stratégies

- **CRISPR :** mettre cette nouvelle biotechnologie au service de l'étude et du combat contre les bactéries pathogènes ;
- **Cannibalisme bactérien :** utiliser les bactéries prédatrices qui, isolées de divers écosystèmes dont le sol (rhizosphère), les eaux fluviales ou d'estuaire, mais aussi du tube digestif des mammifères, ne peuvent pas se multiplier lors de cultures cellulaires et dont le faible pouvoir inflammatoire justifie des perspectives thérapeutiques.

- encourager des formations multidisciplinaires de microbiologistes cliniques et environnementaux.

« Évaluation des expositions environnementales humaines aux micro-organismes : progrès récents en expologie environnementale »

Avis du 29 juin 2016

Les composantes de l'environnement sont les supports inertes (surfaces, sols, matériels, équipements, textiles, etc.), l'air extérieur ou intérieur, les eaux et, par extension, les aliments. Elles disposent d'une flore microbienne diversifiée, saprophyte ou non, dont la composition et la diversité évoluent dans le temps et l'espace. Les micro-organismes présents sont des bactéries, des virus, des protistes parasites, des cyanobactéries, des champignons microscopiques. Ils peuvent être associés à des métabolites comme des toxines bactériennes, des cyanotoxines et des mycotoxines. Leurs réservoirs sont environnementaux, humains ou animaux. Dans les divers environnements, notamment intérieurs (domestiques, collectifs, industriels, établissements de santé, etc.), des transferts permanents d'agents microbiens se produisent entre les composantes de l'environnement et les personnes, induisant une exposition par inhalation, par ingestion ou par contact cutanéo-muqueux.

L'importance de la connaissance des expositions humaines aux micro-organismes nécessite d'établir les niveaux de contamination microbienne dans les divers environnements et leurs évolutions spatio-temporelles. Elle permet ainsi de fournir aux gestionnaires d'installations des éléments indispensables afin de les aider à adopter les mesures de réduction des expositions les plus pertinentes et les orienter vers les cibles prioritaires, puis d'évaluer l'efficacité des interventions techniques sur les installations.

Le présent avis ne traite pas des expositions *via* l'alimentation qui ont déjà fait l'objet d'un avis de l'Académie nationale de Pharmacie accessible à l'adresse suivante :

(www.acadpharm.org/dos_public/Recom_Seance_academique_du_18_juin_2014_VF_COR.pdf).

Il ne traite pas non plus de la transmission interhumaine directe d'agents infectieux, responsables de maladies contagieuses, ni des zoonoses non alimentaires (transmission par des vecteurs ou par contact direct ou proximité étroite avec des animaux infectés).

Considérant les impacts sanitaires potentiels des expositions aiguës ou chroniques aux micro-organismes de l'environnement, et notamment :

- des épisodes de gastro-entérites d'origine hydrique ;
- des infections cutanées ou de la sphère ORL associées à la fréquentation de piscines et de spas dont les mesures d'hygiène et le traitement de l'eau ne seraient pas respectées ;
- des infections pulmonaires, associées à des « bioaérosols », issus de supports inertes contaminés, de générateurs d'aérosols d'eau ou de systèmes de ventilation et/ou de climatisation ;
- le syndrome des bâtiments malsains, auquel des métabolites (composés organiques volatils d'origine microbienne) et/ou des fragments de paroi des micro-organismes (endotoxines, glucanes), ont pu être associés ;

Considérant les indicateurs microbiens et les micro-organismes pathogènes couramment utilisés pour l'étude et le suivi de la qualité des milieux :

- des bactéries indicatrices de contamination fécale et/ou témoins d'efficacité de la désinfection, dont Escherichia coli et les entérocoques, pour l'eau destinée à la consommation humaine et pour les baignades ;
- des bactéries responsables de contaminations cutanéo-muqueuses (Staphylococcus à coagulase positive, Pseudomonas aeruginosa), pour les eaux de piscines ;
- Legionella species dont Legionella pneumophila potentiellement présentes dans les eaux chaudes sanitaires et techniques, eaux des bains à remous avec génération d'aérosols ;
- des indicateurs de contamination microbienne globale (flore bactérienne aérobie et flore fongique), ou des marqueurs plus spécifiques (Aspergillus species dont Aspergilus fumigatus) pour l'air ;

Considérant les difficultés rencontrées pour la détection et la quantification des micro-organismes, notamment au niveau :

- du choix des indicateurs, qui ne permettent pas d'évaluer tous les dysfonctionnements des installations techniques (eaux, air) ;
- de l'absence d'analyses à réponse rapide et à faible coût, notamment pour les virus, les protistes parasites ;
- des stratégies d'échantillonnage qui conditionnent la représentativité des résultats qui en découlent ;
- de la faible fraction de micro-organismes viables et cultivables récupérée par les systèmes actuels de collecte et de culture ;
- des écologies complexes des micro-organismes dans l'environnement structurées par des interactions entre micro-organismes, et notamment entre les amibes libres et les bactéries ;
- de la complexité de certaines techniques de collecte et d'analyse aujourd'hui disponibles, parfois contraignantes (bruit, encombrement) et/ou coûteuses pour les prélèvements d'air ;
- de l'interprétation des données par manque de valeurs de référence sanitaires, et de leurs incertitudes ;

Considérant qu'il existe en France des dispositifs de surveillance de la contamination des milieux, inscrits dans des cadres distincts et aux modalités de fonctionnement différentes :

- répondant à des obligations réglementaires :

- contrôle sanitaire des eaux destinées à la consommation humaine et contrôle sanitaire des piscines recevant du public et des baignades autorisées, avec une auto-surveillance assurée par les exploitants/gestionnaires et un contrôle réalisé par les Agences Régionales de Santé (ARS) en application du code de la santé publique ;

- surveillance des légionelles dans les installations collectives de production, de stockage et de distribution d'eau chaude sanitaire alimentant des établissements recevant du public (arrêté du 1er février 2010) et dans les installations de refroidissement par dispersion d'eau dans un flux d'air – tours aéroréfrigérantes - (arrêté du 14 décembre 2013) ;

➢ plus récemment développés et plus fragiles, pour la surveillance de la qualité microbiologique de l'air intérieur qui reposent sur des enquêtes et campagnes ponctuelles de mesurages qui, si elles ne sont pas renouvelées périodiquement, ne présentent qu'un intérêt limité ;

Considérant que les dispositifs de contrôle/surveillance existants alimentent des bases de données spécifiques et gérées par des organismes distincts et notamment :

➢ le Ministère en charge de la santé et les ARS, pour les bases de données SISE Eaux d'alimentation et SISE Eaux de baignades ;

➢ le Ministère du développement durable et les Directions régionales de l'environnement, de l'aménagement et du logement, pour la gestion informatisée des données d'auto-surveillance des légionelles dans les tours aéroréfrigérantes ;

➢ l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur OQAI – Centre scientifique et technique du bâtiment CSTB, pour la qualité microbiologique de l'air intérieur ;

L'Académie nationale de Pharmacie :

➢ **recommande,** pour obtenir une vision aussi globale que possible des expositions humaines aux micro-organismes, **de prendre en compte les contaminations microbiennes et les expositions multiples liées aux différentes composantes de l'environnement** ;

➢ **considère indispensable d'améliorer et de développer, par le choix d'indicateurs microbiens pertinents, le suivi temporel des niveaux de contamination des milieux** et, à cette fin, recommande :

- de garantir la pérennité des dispositifs de contrôle / surveillance existants ainsi que l'indépendance des organismes qui en ont la charge, ce qui passe en particulier par le maintien du contrôle sanitaire des eaux et des baignades par les Agences Régionales de Santé, en sus de la surveillance assurée par les exploitants/gestionnaires. Il en va de même pour les systèmes d'information et bases de données consolidant ces dispositifs ;

- de renforcer la fréquence du contrôle sanitaire de la qualité microbiologique de l'eau destinée à la consommation humaine dans les petites unités de distribution où s'observent en moyenne un plus grand nombre de cas de non-conformité ;

- de valider un plan et des méthodes d'échantillonnage pour les prélèvements d'air, d'eau et de surfaces pour les piscines ;

- de mieux connaître la qualité de l'air intérieur dans des établissements recevant du public vulnérable et notamment les crèches, les écoles, les établissements de santé… ;

- de développer la gestion des bases de données de surveillance des milieux ainsi que l'accès à leurs données et d'engager une réflexion sur l'usage des informations de mesurages ponctuels ;

➢ **préconise dans le domaine des études et recherches :**

- d'étudier la pertinence et la faisabilité de retenir les micro-organismes suivants, en complément des indicateurs habituellement utilisés, afin de compléter et développer les contrôles et surveillances de la qualité des milieux au regard des risques sanitaires :
  - amibes pathogènes et amibes libres en tant que vectrices et réservoirs de micro-organismes pathogènes opportunistes ; il convient de définir l'intérêt des amibes libres en tant qu'indicateur de qualité des eaux destinées à la consommation humaine,
  - mycobactéries atypiques « non tuberculeuses », cyanobactéries, indicateurs de contamination virale et de contamination par des protozoaires, en relation avec les eaux,
    - champignons dans les eaux de distribution d'établissements de soins avec des populations fragiles (patients hospitalisés, personnes âgées,…),
    - Pseudomonas aeruginosa, Legionella pneumophila, spores de bactéries sulfito-réductrices dans les eaux de piscines,
    - composés organiques volatils spécifiques émis par la croissance des moisissures ;

- de mener des études, afin d'améliorer les données d'exposition, sur :
  - le devenir des micro-organismes émis par les baigneurs et ceux d'origine environnementale, ainsi que des aérosols émis sur les bassins aquatiques collectifs agités de remous (composition, dispersion, viabilité, infectiosité) ;
  - la contamination microbienne interne des systèmes de climatisation et de traitement d'air ;
  - l'hétérogénéité de la distribution des bactéries (cellules dispersées versus agrégats) dans les eaux ;

- de caractériser, par des outils biomoléculaires détectant l'ADN ou l'ARN des cellules microbiennes, les microbiomes des composantes de l'environnement avec leurs influences anthropiques, favorables ou non à la santé (populations microbiennes, leurs dynamiques, la présence de pathogènes potentiels, l'influence des interventions techniques ou des comportements humains) ;

- de développer des modèles prédictifs, de mieux identifier les sources d'exposition, de mettre en place des études épidémiologiques prospectives sur l'impact sanitaire des milieux de l'environnement microbien ;

- de promouvoir l'innovation technologique, en particulier pour développer et mettre sur le marché des dispositifs miniaturisés et fiables de mesurage en continu des particules viables dans les compartiments de l'environnement, ainsi que des expositions individuelles, à des prix permettant d'en généraliser l'usage ;

➢ **insiste sur la nécessité de :**

- intégrer (ou intensifier selon les cas) la formation des professionnels aux enjeux des risques santé-environnement en infectiologie pour les architectes et ingénieurs, constructeurs de matériels des installations techniques et mainteneurs, exploitants/gestionnaires, personnel d'entretien, en vue de les inciter à prendre en compte ces aspects dès la conception pour la maintenance des installations techniques ;

- sensibiliser au bon respect des règles d'hygiène, d'entretien et de fonctionnement des installations techniques (piscines, systèmes de climatisation,…) ;

- promouvoir l'enseignement sur l'expologie aux micro-organismes et les mesures de prévention et de gestion des risques, dans les cursus universitaires en lien avec la santé et/ou l'environnement, en favorisant l'approche interdisciplinaire associant sciences microbiologiques, métrologiques, biologiques, épidémiologiques, bio-statistiques et informatiques, humaines et sociales… :

➢ **souligne le besoin urgent d'initier une réflexion commune sur l'interprétation des résultats des mesurages**, en l'absence de valeurs de référence sanitaires, afin de délivrer une information objective et compréhensible.

RÉFÉRENCES

Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation Environnement Travail (2010). Évaluation des risques sanitaires liés aux piscines – Partie I : piscines réglementées

Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation Environnement Travail (2013). Évaluation des risques sanitaires liés aux piscines – Partie II : bains à remous

Ashbolt NJ (2015). Microbial contamination of drinking water and human health from community water systems. *Curr Environ Heatlh Rpt*, 2, 95-106

Association pour la prévention et l'étude de la contamination (2008). La biocontamination : salles propres, environnements maîtrisés & zones de confinement

Bayer CW, Grimes C (2015). The indoor environmental microbiome. *Indoor and Built Environment,* 24(8), 1035-1037

Ghohs B, Lal H, Srivastava A (2015). Review of bioaerosols in indoor environment with special reference to sampling analysis and control. *Environ Intern.* 85, 254-72

Irga PJ, Torpy FR (2016). Indoor air pollutants in occupational buildings in a sub-tropical climate : Comparison among ventilation types. *Building and Environment* 98, 190-199

Liu Z, Zhu Z, Zhu Y, Xu W, Li H ((2015). Investigation of dust loading and culturable microorganisms of HVAC systems in 24 office buildings in Beijing. *Energy and Buildings* 103, 166-174

Lu Z, Lu ZW, Zhang JL, Sun DX (2009). Microorganisms and particles in AHU systems : Measurement and analysis. *Building and Environment* 44, 694-698

Mathieu L, Bertrand I, Abe Y, Angel E, Block JC, Skali-Lami S, Francius G (2014). Drinking water biofilm cohesiveness changes under chlorination or hydrodynamic stress. *Water Research*, 55, 175-184

Maul A (2014). Heterogeneity : a major factor influencing microbial exposure and risk assessment. *Risk Analysis*, 34(9), 1606-1617

Moularat S, Robine E, Ramalho O, Oturan MA (2008). Detection of fungal development in a closed environment through the identification of specific VOC : Demonstration of a specific VOC fingerprint for fungal development. *Sci Total Environ*, 407, 139-146

Moularat S, Hulin M, Robine E, Annesi-Maesano I, Caillaud D (2011). Airborne fungal volatile compounds in rural and urban dwellings : Detection of of mould contamination in 94 homes determined by visual inspection and airborne fungal volatile compounds method. *Sci Total Environ*, 409, 2005-2009

Proctor CR, Hammes F (2015). Drinking water microbiology – from measurement to management. *Current Opinion in Biotechnology*, 33, 87-94

Zhenqiang Xu , Yan Wu , Fangxia Shen , Qi Chen , Miaomiao Tan & Maosheng Yao (2011). Bioaerosol Science, Technology, and Engineering : Past, Present, and Future *Aerosol Science and Technology*, 45:11, 1337-1349

« *Prévention et promotion en santé. Place des pharmaciens et des biologistes médicaux* »

Recommandations du 17 octobre 2016

L'Académie nationale de Pharmacie renouvelle ses recommandations sur un certain nombre d'actions visant à améliorer la prévention et à développer la promotion de la santé en France :

1. développer des actions prioritaires pour lesquelles les pharmaciens et les biologistes médicaux en contact avec le public ont particulièrement vocation à :
    - participer aux campagnes en faveur des vaccinations afin d'améliorer la couverture vaccinale très insuffisante en France ;
    - contribuer à la vaccination selon des protocoles *ad hoc*, nécessitant une formation théorique et pratique des pharmaciens ;
    - aider à l'orientation diagnostique, au dépistage et au suivi des traitements des maladies chroniques ;
    - prévenir la iatrogénie médicamenteuse, particulièrement chez les personnes âgées, en s'appuyant sur le dossier pharmaceutique (DP).
2. intégrer les pharmaciens et les biologistes médicaux proches du public, à côté d'autres professionnels de santé dans :
    - le développement des actions d'éducation thérapeutique des patients (ETP) en liaison avec des médecins généralistes ou spécialistes, grâce à une formation spécifique initiale et continue ;
    - la lutte contre les addictions au tabac, à l'alcool (notamment l'alcoolisme fœtal et celui des adolescents), au cannabis et autres drogues naturelles ou de synthèse ;
    - l'éducation à la santé dès l'école primaire en liaison avec les parents et les équipes de santé scolaires à créer ;
    - la participation à des consultations pluridisciplinaires de prévention ;
    - la participation à des actions de promotion de la santé en liaison avec les institutions spécialisées, les autorités municipales et les associations d'aide aux personnes en difficulté.

Ces recommandations sont confortées par les objectifs de santé publique et la forte attente de nos concitoyens.

« *Vaccination antigrippale. Contribution du pharmacien pour l'optimisation de la couverture vaccinale* »

Communiqué du 20 octobre 2016

L'Académie nationale de Pharmacie salue l'initiative des députés de la Commission des Affaires Sociales en faveur de l'amélioration de la couverture vaccinale antigrippale.

Alors qu'en France, la couverture vaccinale est en chute libre pour la grippe saisonnière, au risque de ne plus garantir l'immunité de groupe indispensable pour protéger les personnes les plus vulnérables (en particulier nourrissons, personnes âgées, immunodéficients…), les pharmaciens d'officine peuvent contribuer utilement à l'amélioration de la prévention vaccinale collective au titre des soins de premier recours à côté des médecins et des infirmiers.

Le pharmacien, conseil de proximité par excellence, peut faire comprendre en direct l'intérêt de la vaccination et mieux lutter ainsi contre la défiance de nos concitoyens. La vaccination en pharmacie présente par ailleurs l'intérêt d'éviter la rupture de la chaîne du froid et facilite la traçabilité des injections au numéro de lot. De plus, grâce au Dossier Pharmaceutique, le pharmacien pourra contribuer à la gestion active des rappels de vaccination. Enfin, dans tous les pays où les pharmaciens sont autorisés à vacciner, la couverture vaccinale a été notablemen améliorée.

L'Académie nationale de Pharmacie tient à rappeler ses prises de position :

- l'autorisation de vacciner par les pharmaciens ne doit concerner, dans un cadre réglementaire bien précis, que **des pharmaciens volontaires** ;
- **aucun pharmacien ne saurait être habilité à vacciner sans une formation préalable adaptée**, lui permettant de renforcer ses compétences sur les aspects scientifiques, techniques et règlementaires touchant aux vaccins et à la vaccination. Ainsi, un complément d'enseignement professionnel continu doit être mis en place ainsi qu'une formation à la vaccination dans le cursus des études de pharmacie (comme cela a déjà été initié dans plusieurs facultés) ;
- les pharmaciens ne doivent pouvoir contribuer à l'effort d'amélioration de la couverture vaccinale qu'**en étroite relation avec les autres professionnels de santé, en particulier les médecins.**

Communiqué « Vaccination – les pharmaciens acteurs de la prévention »
[*http://acadpharm.org/dos_public/CommuniquE_vaccin_VF_2014.11.18_bis_et_pharmaciens.pdf*](http://acadpharm.org/dos_public/CommuniquE_vaccin_VF_2014.11.18_bis_et_pharmaciens.pdf)

Communiqué « Améliorer la couverture vaccinale. Vaccination en Pharmacie sur des modèles étrangers »
[*http://acadpharm.org/dos_public/CommuniquE_vaccination_par_les_pharmaciens_VF_2015_05_04.pdf*](http://acadpharm.org/dos_public/CommuniquE_vaccination_par_les_pharmaciens_VF_2015_05_04.pdf)

Argumentaire « Vaccination par les pharmaciens : pourquoi ? Comment ? »
http://acadpharm.org/dos_public/Argumentaire__en_faveur_de_la_vaccination_par_les_pharmaciens_VF_DEF_2015.05.05.pdf

« Les biotechnologies au service de la production des médicaments d'aujourd'hui et de demain »

Recommandations du 26 octobre 2016 suite à la séance thématique du 18 mai 2016

Considérant que :

- ✓ les biotechnologies ont déjà donné naissance à des produits prescrits et administrés quotidiennement à des milliers de patients : récepteurs solubles, anticorps monoclonaux, interleukines, interférons… [1] ;
- ✓ le développement de la biologie de synthèse, ou biologie synthétique s'appuyant sur l'utilisation de micro-organismes, ou d'organismes complexes tels que les plantes ou les cellules de mammifères :
  - a fait progresser les connaissances du monde du vivant ;
  - ouvre des perspectives pour le développement de nouveaux médicaments ;
  - permet la production de médicaments trop complexes ou impossibles à obtenir par synthèse chimique
  - permet la production de médicaments par des procédés moins polluants et moins coûteux, répondant ainsi aux défis environnementaux et économiques de la société actuelle ;
  - pourrait limiter la pénurie en certaines substances actives, souvent à l'origine des ruptures d'approvisionnement voire, d'indisponibilités pérennes et donc, participer à l'indépendance de la France en termes de matières premières, source de médicaments ;
  - nécessite de multiples compétences, bien souvent transversales et donc des formations spécifiques.

L'Académie nationale de Pharmacie attire vivement l'attention des pouvoirs publics et partenaires concernés sur la nécessité de:

- ✓ de soutenir les activités de recherche et développement ainsi que la filière industrielle (cf. document intitulé « Technologies 2020 » permettant aux entreprises françaises de relever les défis d'une concurrence internationale accrue dans le domaine des biotechnologies [2]) ;
- ✓ de développer la formation des étudiants en biotechnologie. Les formations d'ingénieurs en ce domaine, les doubles cursus ingénieur biotech/pharmacien seraient susceptibles d'apporter des réponses à ce besoin de compétences transverses

RÉFÉRENCES

[1] Séance thématique du 18 mai 2016 : « Les biotechnologies pour produire les médicaments d'aujourd'hui et de demain ? » http://acadpharm.org/dos_public/CR_seance_Biotechnologies_2016.05.18_VF.pdf

[2] http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/politique-et enjeux/innovation/technologies-cles-2020/technologies-cles-2020.pdf]

« Les biotechnologies pour produire des médicaments aujourd'hui et demain ? »

Communiqué du 26 octobre 2016 suite à la séance thématique du 18 mai 2016 - Résumé de la séance thématique par le Président Claude MONNERET

Le 18 mai dernier, l'Académie nationale de Pharmacie, soucieuse de rester à la pointe de l'évolution des technologies, organisait une séance consacrée aux biotechnologies pour préparer les médicaments d'aujourd'hui et de demain.

Certes, l'utilisation de systèmes vivants pour la préparation de principes actifs médicamenteux n'est pas nouvelle. Toutefois, l'utilisation de processus de fermentation s'est limitée, jusqu'à une période récente, à un nombre assez faible de molécules organiques. Le génie génétique mis au service de l'élaboration de médicaments y compris de vaccins, s'est considérablement développé. De grands progrès ont été réalisés dans le développement de micro-organismes génétiquement modifiés pour produire des protéines d'intérêt. Aujourd'hui, les bactéries peuvent être dotées d'une voie métabolique complètement nouvelle par l'introduction de plusieurs gènes additionnels comme nous le verrons un peu plus loin. L'ingénierie rationnelle de la biologie a fait progresser les connaissances du monde du vivant.

Ainsi, dans le domaine de la santé, les applications récentes, prochaines ou potentielles des biotechnologies, dont la biologie de synthèse, concernent non seulement la fabrication des médicaments (dont celle des vaccins), mais aussi une approche thérapeutique nouvelle de certaines pathologies.

Ces biotechnologies font et feront partie intégrante des préoccupations de l'industrie pharmaceutique, en tant que complément à la synthèse chimique du médicament ou comme alternative. Elles servent à produire des médicaments trop complexes ou impossibles à obtenir par synthèse chimique. Il est à noter que les entreprises en biotechnologies produiront des médicaments plus spécifiques et par des procédés moins polluants.

Biologie de synthèse et médicaments

Dans le domaine du médicament, la biologie de synthèse, ou biologie synthétique, domaine scientifique combinant biologie et principes d'ingénierie s'est illustrée dans la première décennie du XXIe siècle par deux innovations technologiques industrielles: la synthèse du cortisol et celle de l'acide artémisinique, précurseur immédiat de l'antipaludéen, l'artémisinine, toutes deux développées par un laboratoire français.

Initialement développée par Jay Keasling, aux États-Unis, cet accès à l'artémisinine, antipaludéen majeur, consiste à modifier la levure de boulanger pour produire son précurseur, l'acide artémisinique, en transférant les gènes nécessaires à la fabrication du médicament, de la plante vers le micro-organisme. Le second exemple est celui de la synthèse de l''hydrocortisone - appelée aussi cortisol - qui est l'une des principales hormones stéroïdiennes chez l'homme. Cette hormone présente un intérêt pharmaceutique majeur, en particulier pour ses propriétés anti-inflammatoires. Elle était jusqu'ici produite à grande échelle par divers procédés chimiques ou hémisynthétiques. En 2002 un projet collaboratif dirigé par l'équipe de Denis Pompon - directeur de recherche au CNRS - a permis la réalisation de l'intégralité de la chaîne de synthèse dans la levure de boulanger, Saccharomyces cerevisiae, à partir de l'éthanol ou du sucre. Cette réalisation, une véritable performance technologique, ne nécessite pas moins de neuf étapes et la manipulation d'une quinzaine de gènes d'origines diverses : humaine, animale et même végétale.

Production de protéines recombinantes

Dans le domaine des biotechnologies, la production de protéines recombinantes fut une avancée majeure. Elle consiste à faire fabriquer par une bactérie, une levure ou une cellule de mammifère en culture, une protéine humaine ayant un intérêt thérapeutique, qui, après purification, sera administrée au malade. Aujourd'hui, plus de 160 protéines recombinantes ont déjà obtenu leur autorisation de mise sur le marché en Europe, parmi lesquelles on peut mentionner l'insuline, l'érythropoïétine, les hormones thyroïdiennes, des interférons, cytokines et facteurs de croissance, des facteurs de coagulation comme le facteur VII ou le facteur VIII, protéines permettant la prise en charge des patients hémophiles A.

Les plantes ne sont pas en reste dans ce domaine. Ainsi pour répondre aux besoins dans le domaine des allergies, ANGANY Genetics a développé AllergoPur ™, une plateforme de production basée sur l'expression transitoire de protéines recombinantes dans Nicotiana benthamiana. Compte tenu de leur faible coût, de leur qualité et de leur pureté, les allergènes produits sur cette plateforme sont les seuls qui peuvent raisonnablement soutenir le développement d'une large gamme de produits personnalisés pour une immunothérapie moins invasive, moins coûteuse et plus efficace, selon leurs auteurs.

Comme l'on souligné les représentants de LFB Biomanufacturing, les cellules de mammifères en culture peuvent être également mises à contribution pour répondre aux besoins de production de ces produits recombinants. Avec l'optimisation des rendements de production et les bioréacteurs « à usage unique » on est passé de l'ère du tout inox et des immenses bioréacteurs de 15 000 voire 20 000 litres à des ateliers et des usines beaucoup plus dépouillés ou les bioréacteurs de 1 000 à 2 000 litres constituent des échelles de fabrication pour les phases de développement clinique et même les phases commerciales. La production de ces protéines par génie génétique en cellules procaryotes ou en cellules de mammifères a permis d'en disposer en abondance et sans risque de contamination.

Autre approche, celle qui consiste à transférer le gène d'intérêt dans la ou les cellules d'un organisme complexe, plante ou animal. La plateforme rPRO Technology™ permet par exemple de coupler un gène d'intérêt à un gène codant pour une protéine du lait. Dans

ce cas, ce sont les animaux, chèvres ou lapines, qui expriment la protéine d'intérêt et constituent la première étape de fabrication par la production du lait dont sera extrait le principe actif. Ce mode d'obtention de protéines thérapeutiques dites lactorecombinantes pouvant avoir des caractéristiques ciblées, apporte une capacité d'expression importante avec une flexibilité industrielle pour ajuster l'échelle de production souhaitée.

Formation de chercheurs dans le domaine des biotechnologies *
La production d'un biomédicament fait appel à de nombreuses fonctions depuis la conception de celui-ci jusqu'à sa production, que ce soit pour le « process » de production (R&D, développement, gestion de la production) ou pour les fonctions « support » (assurance qualité, essais cliniques, support technique, vente, marketing…). Ces métiers nécessitent de multiples compétences, bien souvent transversales : - des compétences scientifiques et techniques en biotechnologies, pour la mise au point, le développement et la réalisation du procédé de fabrication. - des compétences en assurance qualité, contrôle qualité, pharmacovigilance, affaires réglementaires, commerce ou marketing, pour assurer les missions « support » accompagnant la vie du biomédicament. La formation des cadres qui participent au développement et à la production des médicaments d'aujourd'hui et de demain doit leur permettre d'acquérir l'ensemble de ces compétences. Les formations d'ingénieurs en biotechnologie, les doubles cursus ingénieur biotech/pharmacien sont susceptibles d'apporter des réponses à ce besoin de compétences transverses.

Bioproduction à partir du CO_2
De nouvelles biotechnologies peuvent représenter un autre intérêt. C'est le cas de celles développées par EnobraQ, installée au sein des laboratoires de Toulouse White Biotechnology. Cette nouvelle société est basée sur une innovation de rupture qui consiste à concevoir un micro-organisme synthétique (Saccharomyces cerevisiae) capable, à l'instar des plantes et des micro-algues, d'utiliser le CO_2 pour produire une large gamme de molécules chimiques d'intérêt économique, maitre mot du sujet.

Conclusions et recommandations
On le voit, les enjeux des biotechnologies sont considérables en termes de nouvelles thérapies, plus ciblées, plus efficaces, de lutte contre les pandémies mais aussi avec le développement de technologies utiles à la dépollution, la chimie verte, le défi énergétique et alimentaire, sans oublier la recherche fondamentale sur les mécanismes du vivant.

Il s'agit donc d'un enjeu économique industriel majeur pour la France afin de limiter les ruptures d'approvisionnement et participer à l'indépendance de notre pays en termes de matières premières, sources de médicaments (cf. acide artémisinique, cortisone, acide shikimique…). Il faut donc :

- donner plus de poids aux biotechnologies vis-à-vis des décideurs politiques et économiques
- renforcer la compétitivité de la France
- favoriser les interactions scientifiques, technologiques et sociétales.
- favoriser la formation des étudiants, dont ceux en pharmacie, en ce domaine
- éviter la fuite des compétences vers d'autres pays

Suite à une table ronde organisé entre les différents orateurs de cette journée et des représentants des pouvoirs publics, dont le sous-directeur en charge des produits de santé au Ministère de l'Industrie et de l'Économie, l'adjoint du directeur général de la recherche et de l'innovation au Ministère de la Recherche et une représentante du LEEM, il ressort qu'il serait souhaitable, entre autres :

- d'obtenir une feuille de route ambitieuse et un grand programme de recherche concernant les biotechnologies, ce qui est le cas à l'étranger, notamment en Grande Bretagne.
- d'envoyer un signal fort de soutien à la biologie synthétique qui ouvre des possibilités considérables pour répondre à des signatures chimiques spécifiques issues d'inflammations (histamine, prostaglandines,cytokines) de tumeurs (méthylation de l'ADN), de parasites (toxine, phéromones), d'autres agents infectieux ou de substances toxiques etc.
- de favoriser l'ingénierie de systèmes microbiens. Citons, parmi d'autres, les bactériophages pour augmenter l'efficacité thérapeutique d'antibiotiques ou pour dégrader des biofilms bactériens…

Sachant que le positionnement de la France est fort sur les médicaments chimiques mais est relativement faible sur les biomédicaments et les génériques, au-delà de ces recommandations ciblées, **le soutien à l'activité Recherche et Développement ainsi qu'à la filière industrielle** par les pouvoirs publics est selon la majorité des orateurs (société publique ou privée) la recommandation urgente et majeure. Cette revendication rejoint en cela celle figurant dans le document intitulé « Technologies 2020 *». Il y est notamment écrit que la maîtrise des technologies clés permettra à nos entreprises de relever les défis d'une concurrence internationale accrue mais qui, par ailleurs constate que le secteur français tend à se focaliser sur des investissements de croissance, des fusions et acquisitions et des IPO (offre publique initiale) plutôt que sur des investissements d'amorçage et de capital-risque proprement dits.

[http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/politique-et-enjeux/innovation/technologies-cles-2020/technologies-cles-2020.pdf]

MANIFESTE « MEDICRIME »

Ratifié le 5 avril 2016 par les trois Académies nationales de médecine, pharmacie et vétérinaire ainsi que par les trois Ordres nationaux de médecine, pharmacie et vétérinaire.

Pour une politique de prévention et de répression

du trafic des médicaments falsifiés à l'échelle internationale

Face au développement du trafic des médicaments falsifiés dans le monde et la quasi-impunité dont bénéficient leurs auteurs pour qui la vie et la santé ne comptent pas, les trois Académies (médecine, pharmacie, vétérinaire) s'unissent au nom de la défense de la santé publique pour dénoncer la gravité de ces pratiques et pour que soit mise en œuvre une politique de prévention et de répression de ces agissements à l'échelle internationale.

Les Académies et les Ordres soulignent que le droit à la santé est imprescriptible et que la fabrication, le transport, la détention et la vente de médicaments ou de vaccins falsifiés sont des crimes qui doivent être, comme le terrorisme, poursuivis et sanctionnés en raison des graves menaces qu'ils font peser sur la santé publique dans le monde.

Les Académies et les Ordres dénoncent la lenteur du processus de ratification de la Convention Médicrime *(Convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique* (*Moscou 28 octobre 2011*) initié par le Gouvernement en janvier 2015, qui n'est toujours pas achevé et attendent, par ailleurs, ce même achèvement de la part de l'Union Européenne, des Pays européens et plus largement du monde entier.

Les Académies et les Ordres constatent que ce fléau n'épargne plus aucune région du monde, du fait notamment de la vente de ces produits *via* Internet Elles réclament en conséquence que soient garanties, pour les pays qui en sont principalement victimes, la sécurité et la pérennité de l'approvisionnement en médicaments, en particulier de leur distribution en gros, avec la transparence et la traçabilité des flux commerciaux et financiers.

Les Académies et les Ordres regrettent, devant cette situation, le retard et l'insuffisance des moyens mis en œuvre. De simples opérations « *coups de poing* » dans les marchés des pays vulnérables ou des « *coups de filet* » spectaculaires s'avèrent insuffisants. Il est indispensable qu'au niveau mondial, sous l'égide des instances officielles, soient décidées et coordonnées des politiques inter-gouvernementales et des actions professionnelles.

Les Académies et les Ordres attendent, en premier lieu, une politique de répression de ces trafics avec une extension de la Convention Médicrime, qui criminalise le trafic des médicaments falsifiés, et souhaitent que ces politiques soient intégrées en tant que priorité dans les plans d'action des Organisations internationales en charge de la santé publique.

Les Académies et les Ordres rappellent enfin, en second lieu, qu'une politique de prévention de ces trafics requiert un accès facilité aux médicaments de la part des pays défavorisés, avec deux démarches prioritaires: un **prix de vente adapté** aux nécessités de la santé publique de ces pays et la mise en place progressive d'une **couverture sanitaire** des populations concernées.

*   *

*